

Mieloma Múltiple

Concepción, Mayo 2019

Dr. Mauricio Ocqueteau T

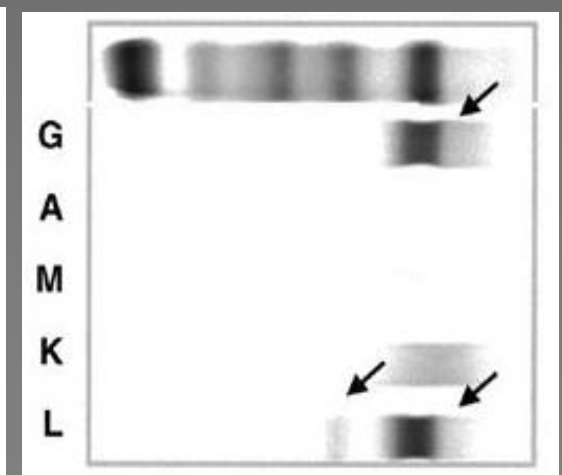
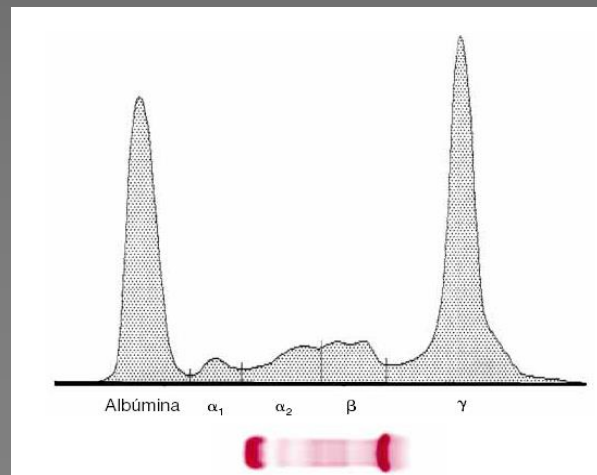
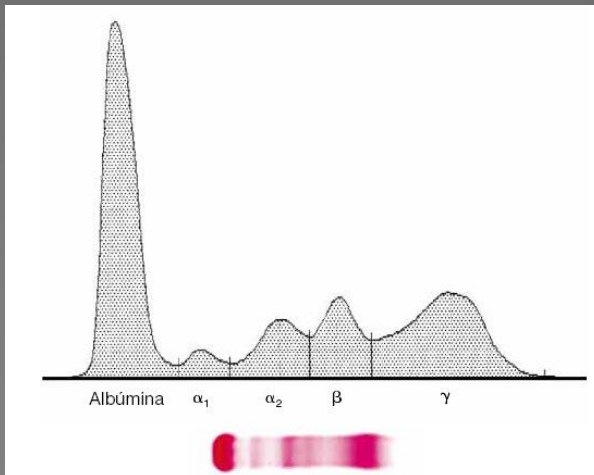


PROGRAMA DE CANCER
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DE CHILE

Gammapatías Monoclonales

Las gammapatías monoclonales (GM) constituyen un grupo de trastornos caracterizados por la proliferación clonal de células linfoides B en los últimos estadios madurativos (células plasmáticas y/o linfoplasmocitos) que producen una Ig homogénea de carácter monoclonal (componente M o CM)

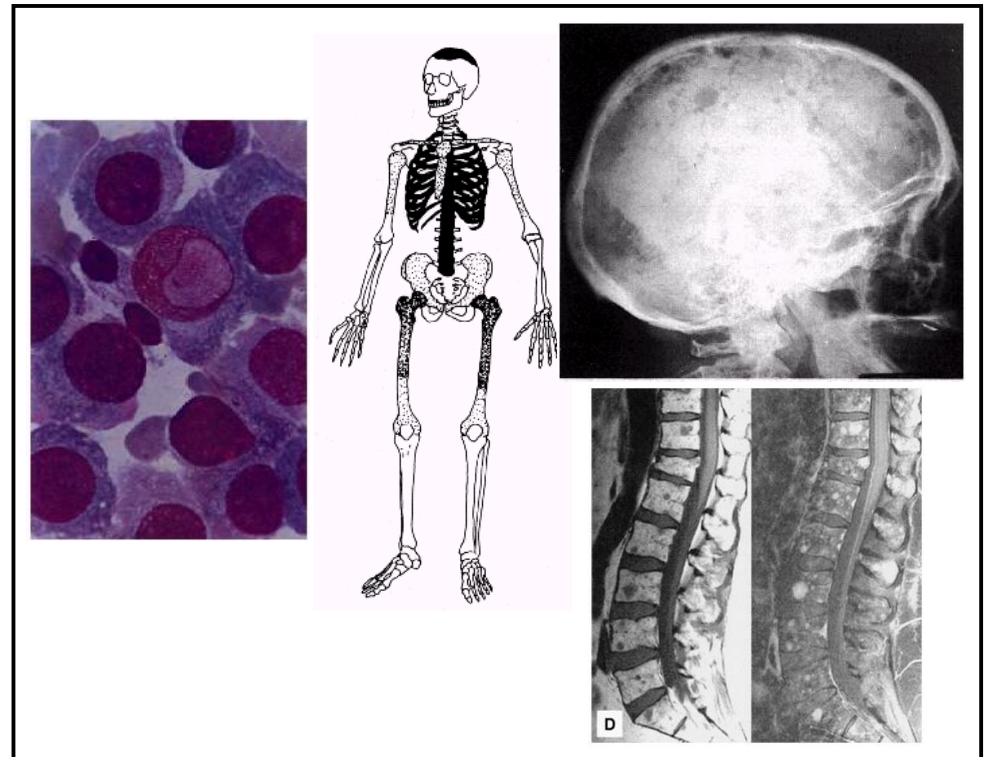
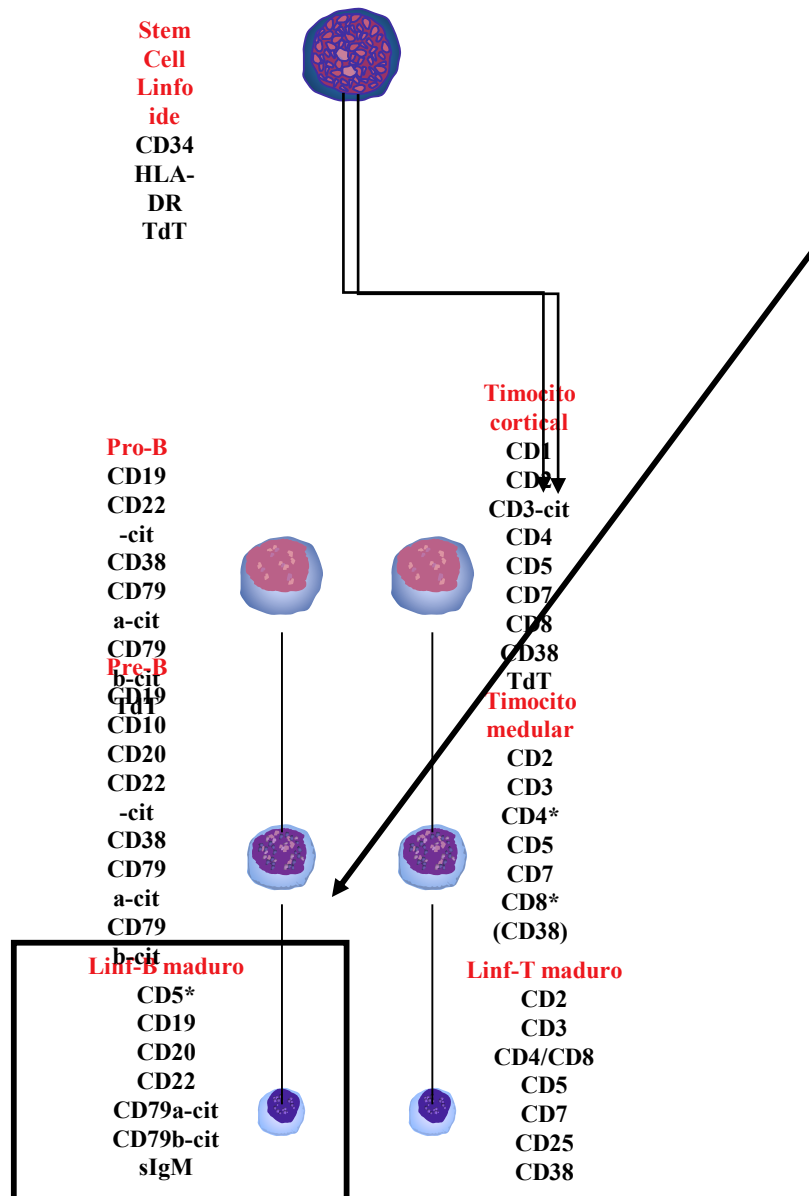
El carácter monoclonal lo define la expresión de un solo tipo de cadena ligera (κ o λ) (restricción de cadena ligera) y, cuando la paraproteína es completa, un solo tipo de cadena pesada



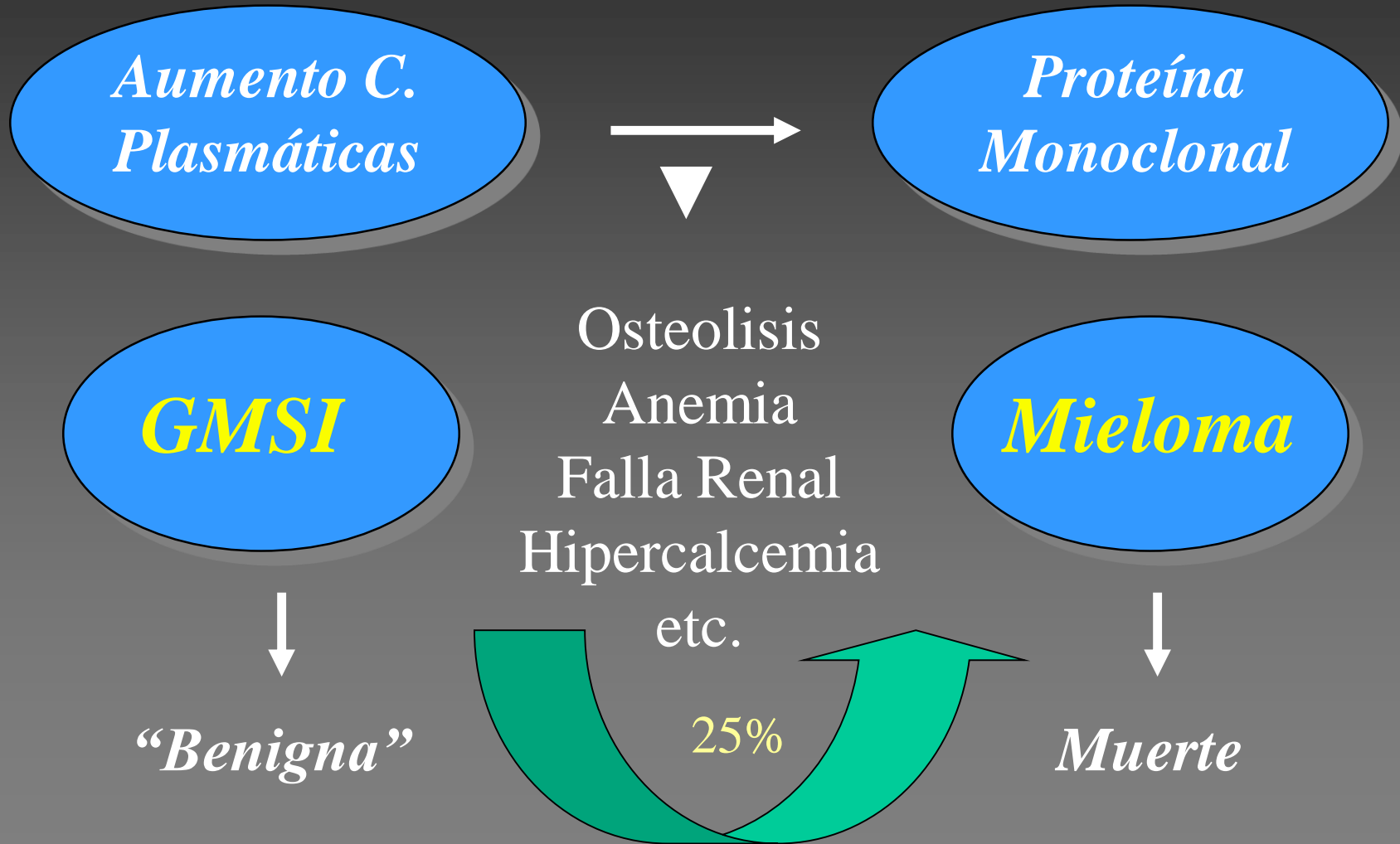
Alteraciones Genómicas y Enfermedades



Gammapatías Monoclonales



Gammopatías Monoclonales



Gammapatías Monoclonales



Gammapatías monoclonales malignas

Mieloma múltiple (IgG, IgA, IgD, IgE y cadenas ligeras)

Formas especiales de mieloma múltiple (mieloma quiescente, leucemia de células plasmáticas, mieloma no secretor, mieloma osteosclerótico, mieloma en pacientes jóvenes)

Plasmocitomas localizados

Plasmocitoma óseo solitario

Plasmocitoma extramedular

Macroglobulinemia de Waldenström

Enfermedades de las cadenas pesadas (γ , α , μ , δ)


Amiloidosis (primaria o asociada a mieloma)

Gammapatías monoclonales de significado desconocido

Gammapatía monoclonal idiopática (IgG, IgA, IgM y rara vez cadenas ligeras)

Gammapatías monoclonales transitorias (infecciones, trasplante de médula ósea, trasplante renal)

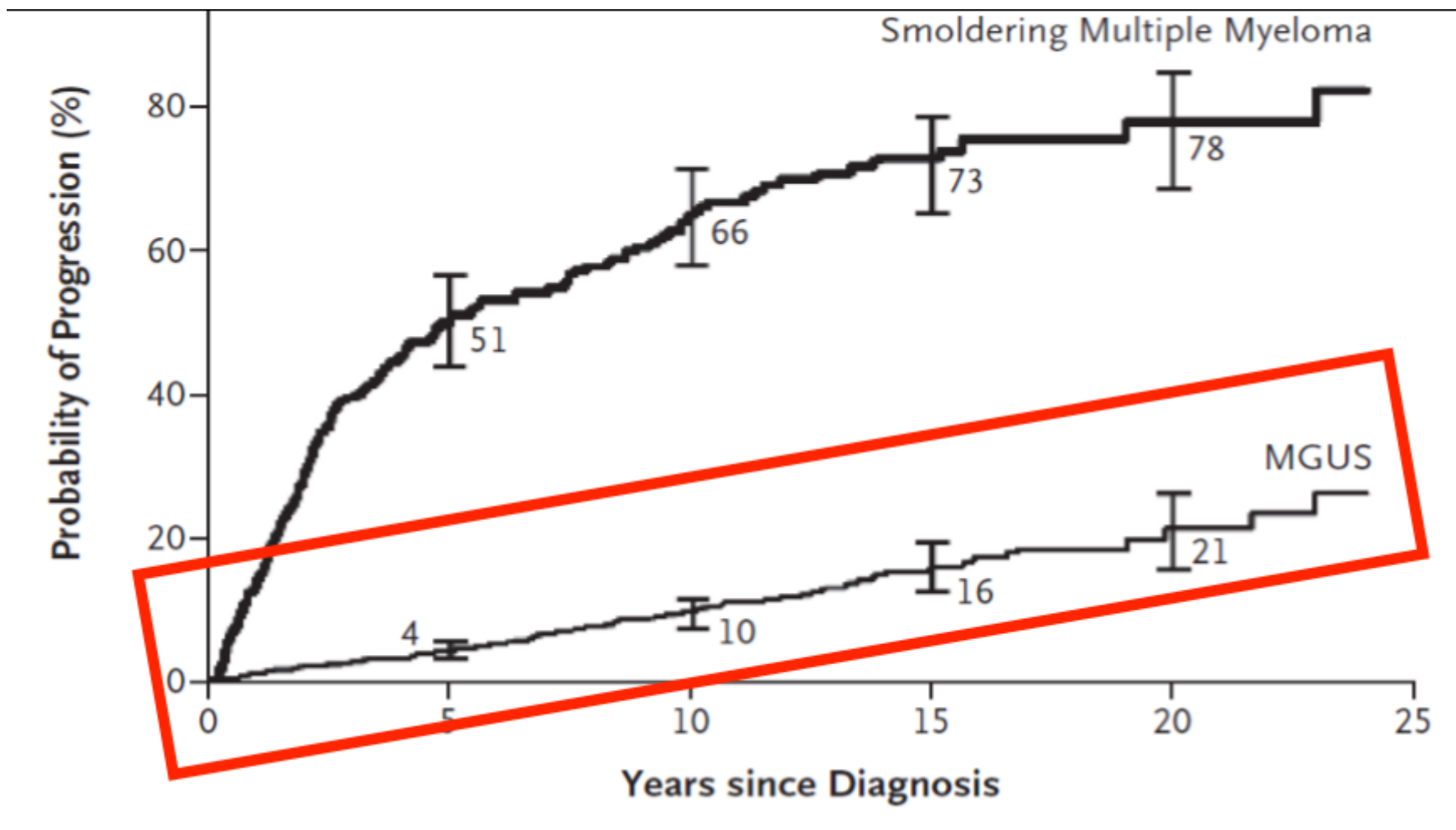
Gammapatía maligna más frecuente:

- 
- 4 casos/100,000 hab.
 - 1% todas las neoplasias
 - 10% hematológicas
 - Edad: 60-65 años

Gammapatía más frecuente 1-5% Población



Progresión a MM Sintomático



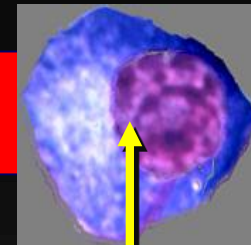
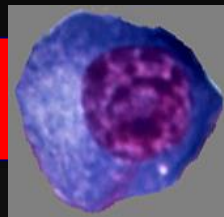
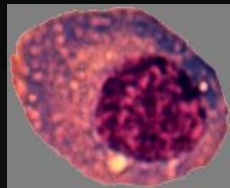
BM stromal cell/IL6 dependence

Increased DNA index

Immortalization
Non malignant accumulation

Malignant
Transformation

Aggressive growth
Stromal independent



Normal

MGUS

MM

**Primary IGH
Translocations**

11q13
6p21
16q23
20q11
4p16

Karyotypic instability

Trisomies

del 13/p16

**Secondary IGH Translocations: C-
MYC**

Mutations of N, K-RAS, FGFR3

Mutaciones de p53

MM: Impacto en Sobrevida

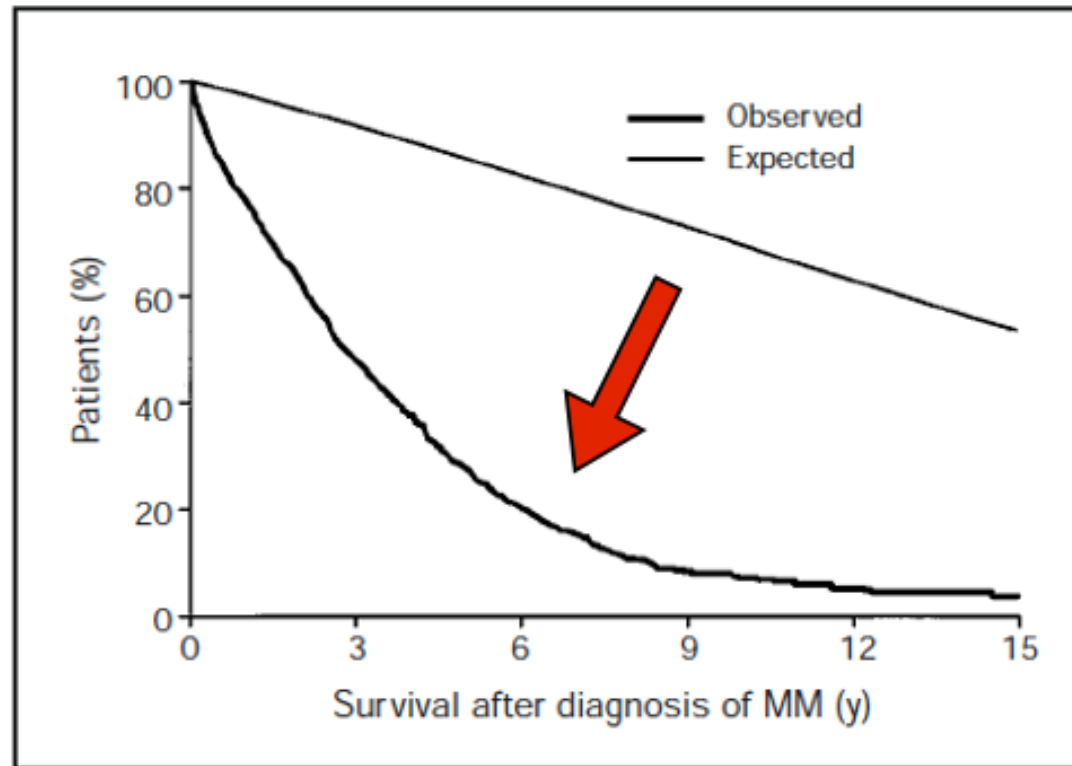
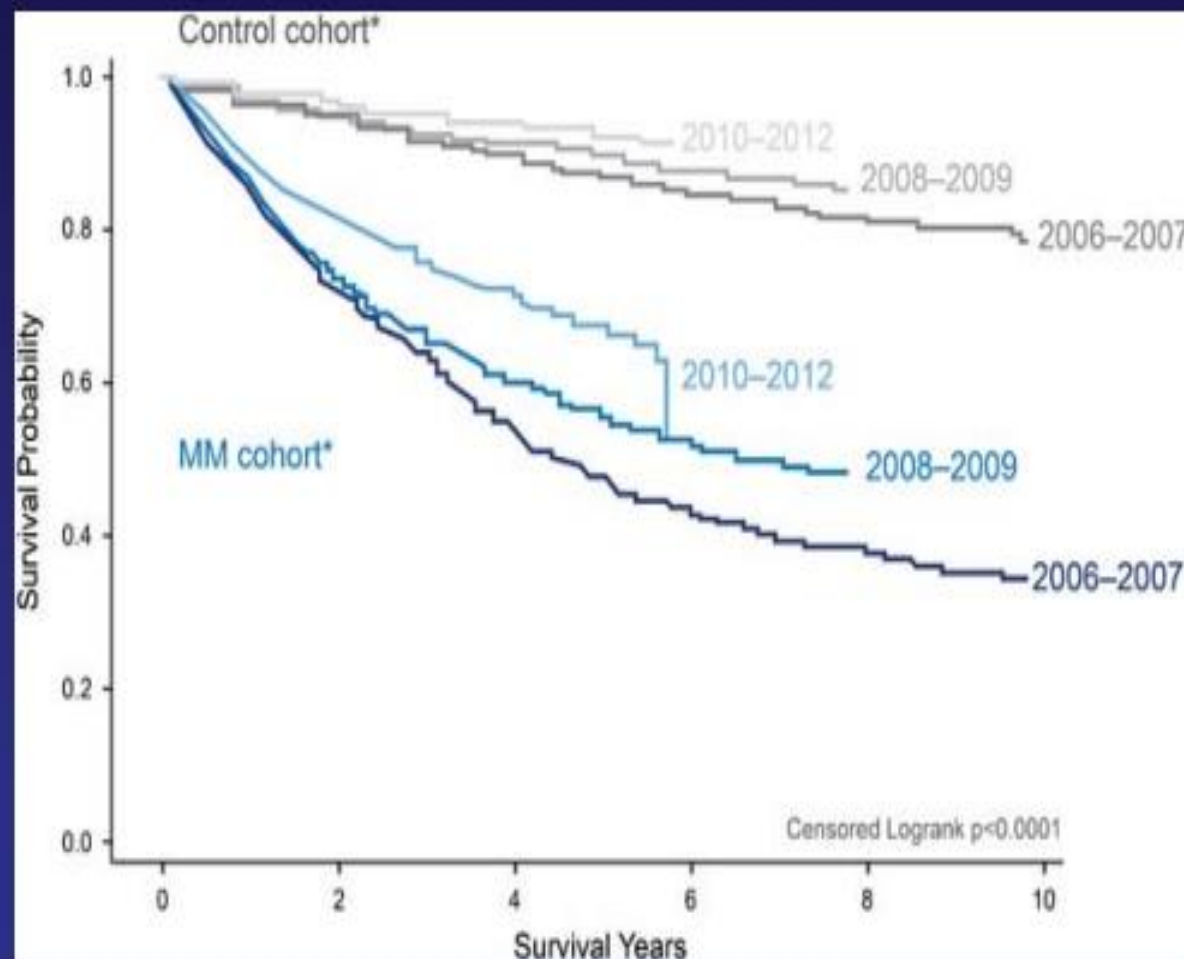


Figure 5. Duration of survival after diagnosis of multiple myeloma (MM) in 1027 patients and expected survival. Median of observed and expected survival, 2.8 years and 16.6 years, respectively.

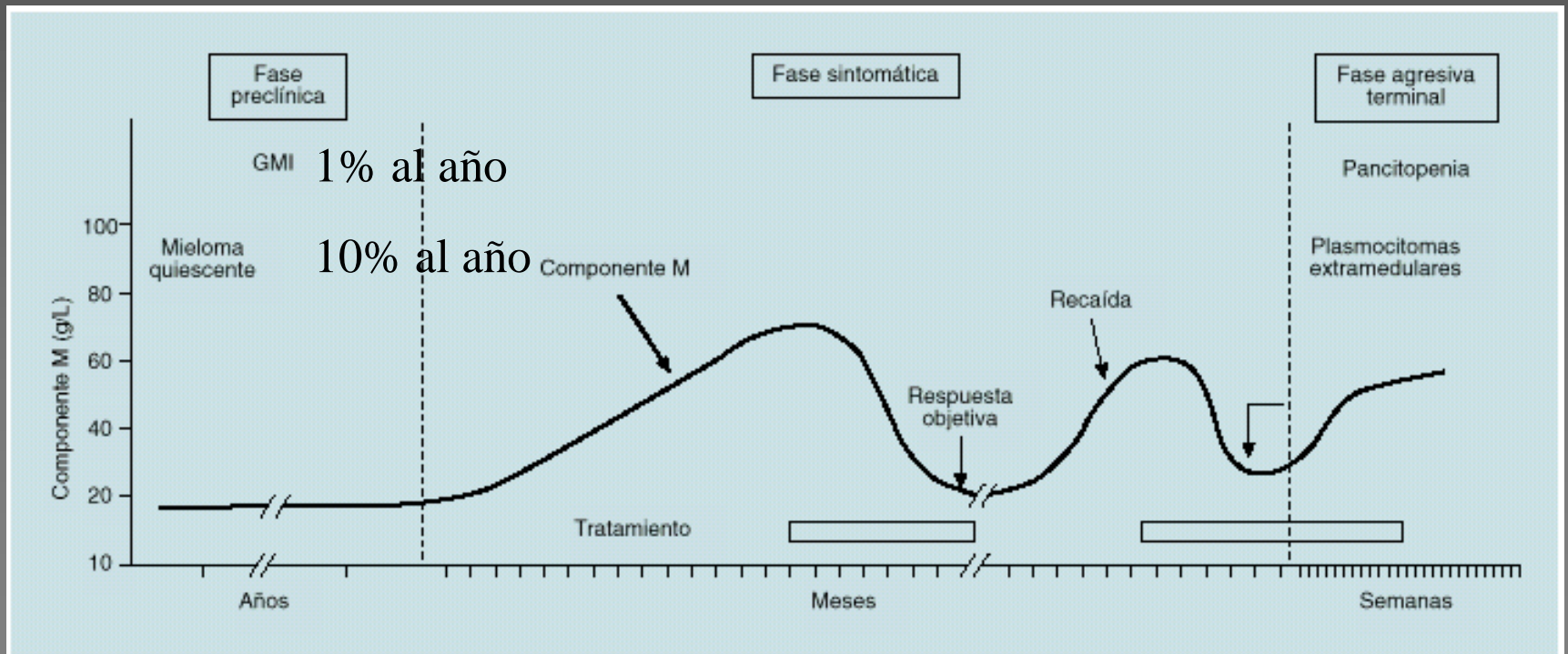
MM Remains Incurable Despite Improvements Survival Probability for MM Patients (N=7139) Vs Non-MM Population by year



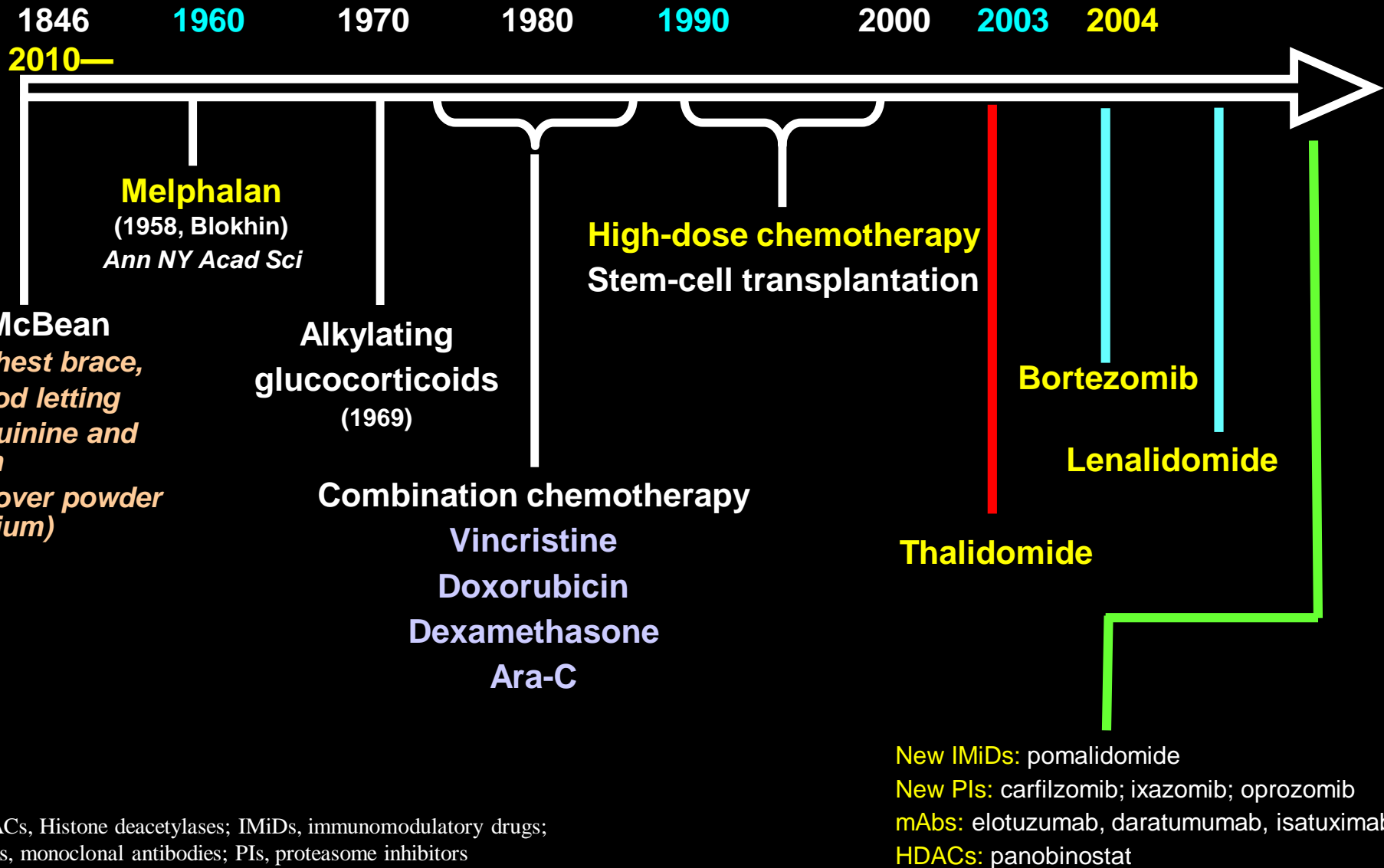
Age matched
cohort from Non-
MM population

MM Patients

Mieloma Múltiple: evolución

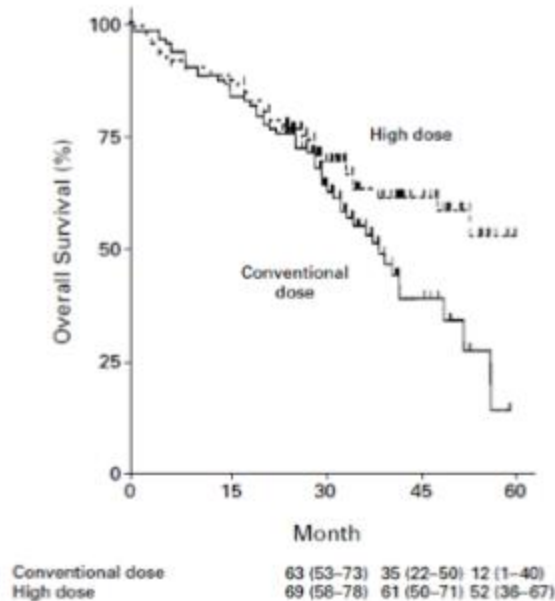


Myeloma treatment in the last century

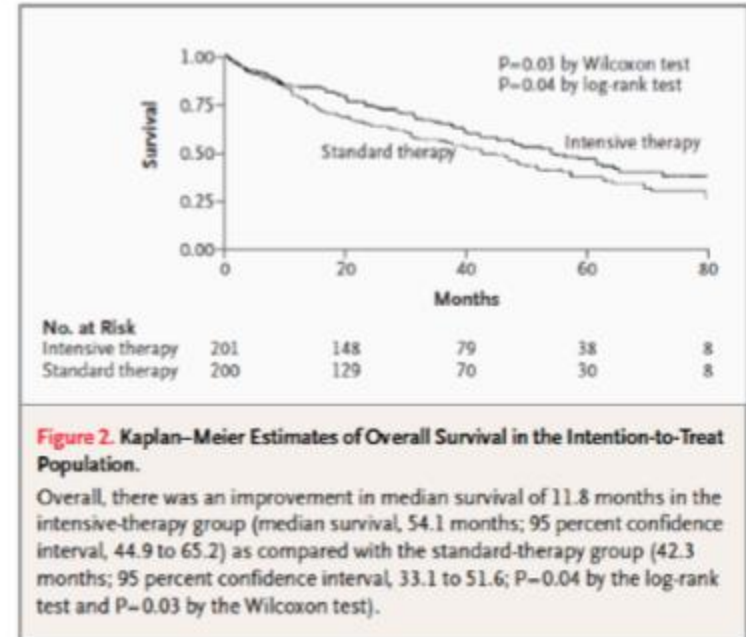


TMO en MM

A PROSPECTIVE, RANDOMIZED TRIAL OF AUTOLOGOUS BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CHEMOTHERAPY IN MULTIPLE MYELOMA



High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma



Attal, NEJM 1996
Child, NEJM 2003

Gammapatías Monoclonales



Experiencia UC (nuevo diagnóstico)

Muestras estudiadas 10 años:	1598
Normal:	668
MGUS:	640
Mieloma Múltiple:	290




Advantages of non-cryopreserved autologous hematopoietic stem cell transplantation against a cryopreserved strategy.

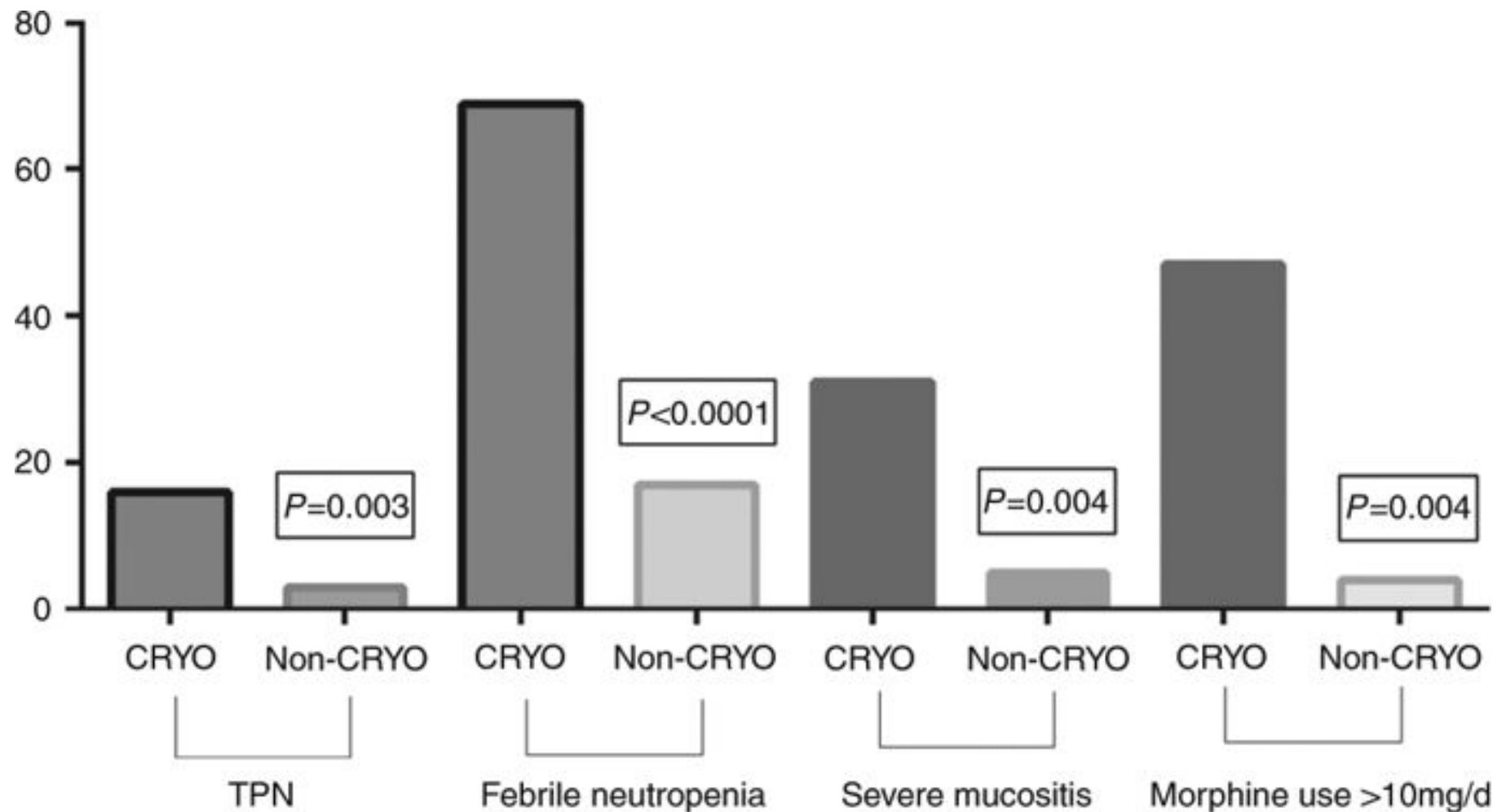
Sarmiento M, et al. Bone Marrow Transplant. 2018.

N=69

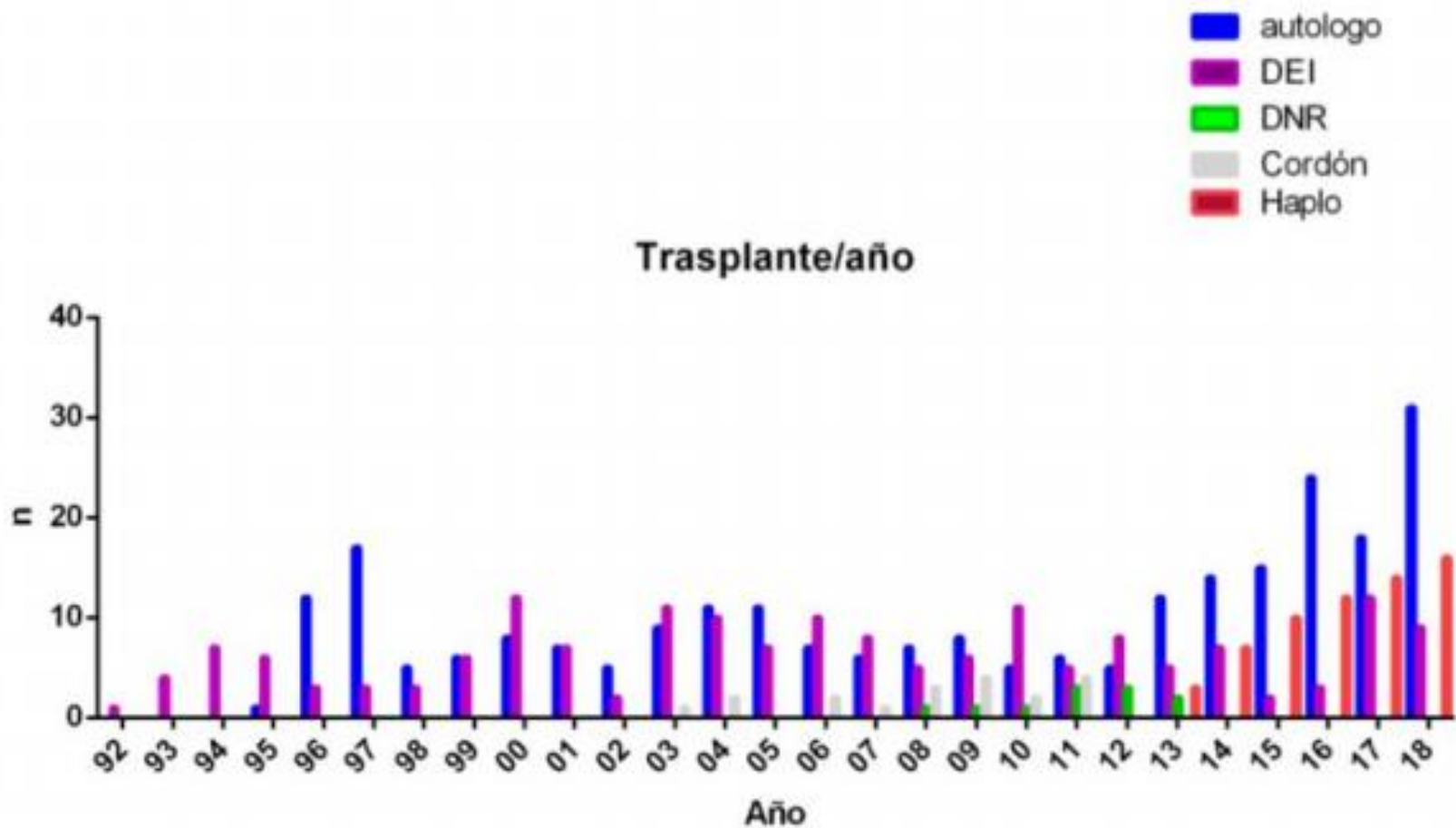
Advantages of non-cryopreserved autologous hematopoietic stem cell transplantation against a cryopreserved strategy

M. Sarmiento , P. Ramírez, R. Parody, MQ. Salas, N. Beffermann, V. Jara, P. Bertín, I. Pizarro, C. Lorca, E. Rivera, M. Galleguillos, M. Ocqueteau, I. Sánchez-Ortega, B. Patiño & A. Sureda

Bone Marrow Transplantation **53**, 960–966 (2018) | [Download Citation](#) 



Programa de TMO PU. Católica de Chile



Experiencia de 22 años de trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis sistémica. 1992-2014

Autologous hematopoietic cell transplantation in patients with multiple myeloma. Experience in 53 patients

Mauricio Sarmiento, Pablo Lira, Mauricio Ocqueteau, María Alejandra Rodríguez, María José García, Verónica Jara, Pablo Bertín, Pablo Ramírez

Programa de trasplante de células hematopoyéticas. Departamento de Hematología y Oncología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Experiencia de 22 años de trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis sistémica. 1992-2014

Tabla1. Características de los pacientes

Pacientes	n = 53
Edad (rango)	Promedio 53 años (37-69)
> 50 años	n = 33 promedio 57 (51-69)
< 50 años	n = 20 promedio 44 (37-49)
Relación masculino/femenino	27/26
Falla renal al trasplante (<i>Clearance</i> creatinina menor a 10 ml/min)	6 (12%)
Tipo de quimioterapia condicionante usado	
• Busulfan-melfalán-tiotepa	10
• Melfalán 200 mg/m ²	37
• Melfalán 140 mg/m ²	6

Tabla 2. Subtipos de gammopatías

Pacientes	n = 53
MM IgG	31
• IA	9
• IIA	7
• IIIA	11
• IIIB	4
MM IgA	5
• IIA	2
• IIIA	2
• IIIB	1
MM cadenas livianas	4
Amiloidosis sistémica AL	6
No secretor	2
No determinado	5

Tabla 3. Status de la enfermedad al momento del trasplante

Pacientes	n = 53
CR1 (remisión completa 1)	34
MBRP (muy buena remisión parcial)	8
RP (remisión parcial)	1
Enfermedad activa	9
CR2 (2 ^{da} remisión completa)	1

Experiencia de 22 años de trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis sistémica. 1992-2014

Tabla 4. Características del trasplante

Pacientes	n = 53
Cosecha de células hematopoyéticas (medular/sangre periférica)	3/50
Dosis de células hematopoyéticas CD34 x 10 ⁶ /kg (rango)	3,86 (1,96-10,1)
Movilización	
• G-CSF	48
• G-CSF + plerixafor	5
Prendimiento	
• Neutrófilos	13 días (rango: 10-26)
• Plaquetario	20 días (rango: 8-36)

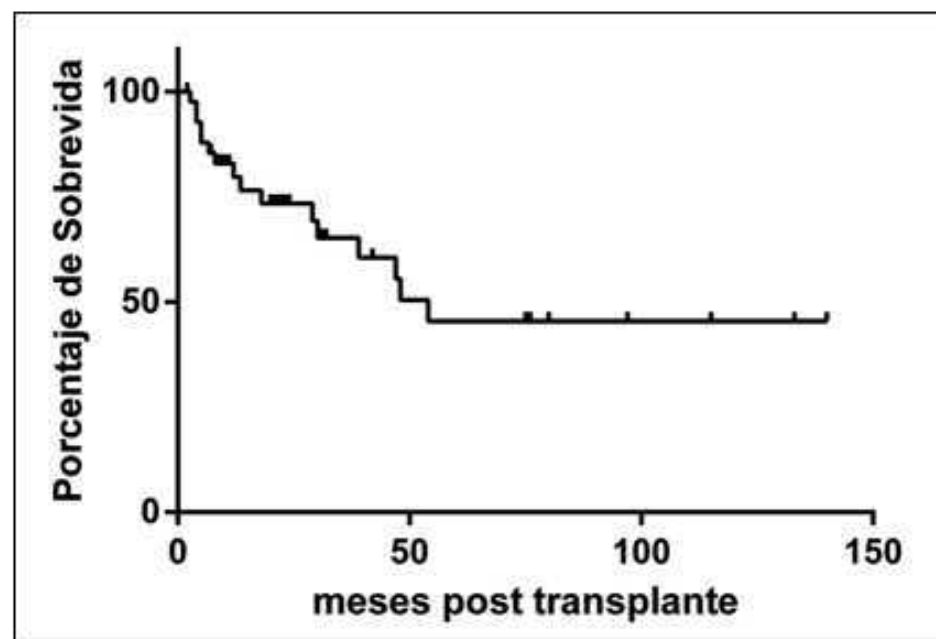


Figura 1. Supervivencia global.

Experiencia de 22 años de trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis sistémica. 1992-2014

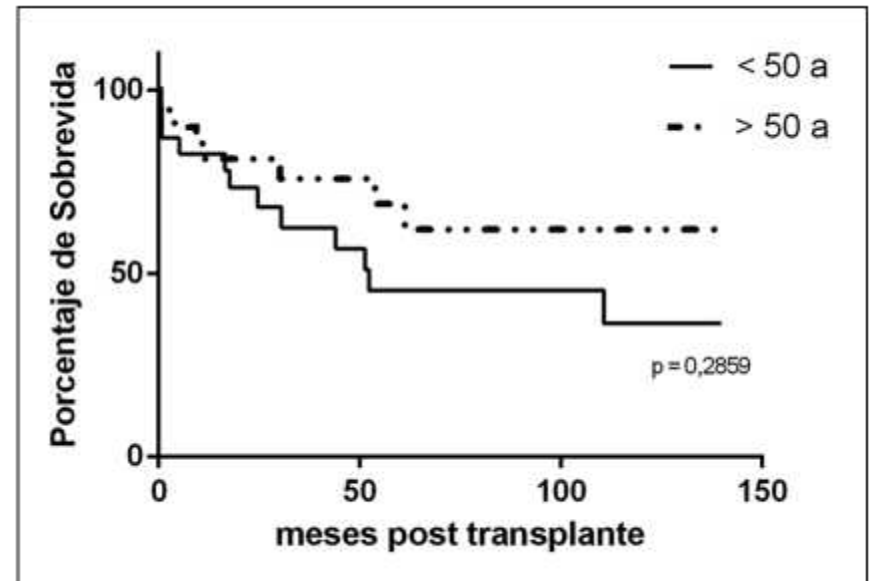
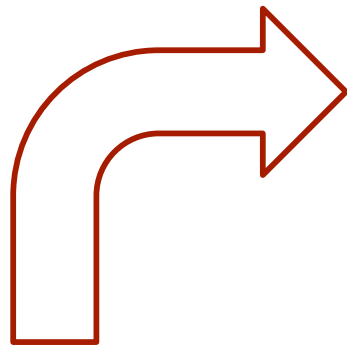
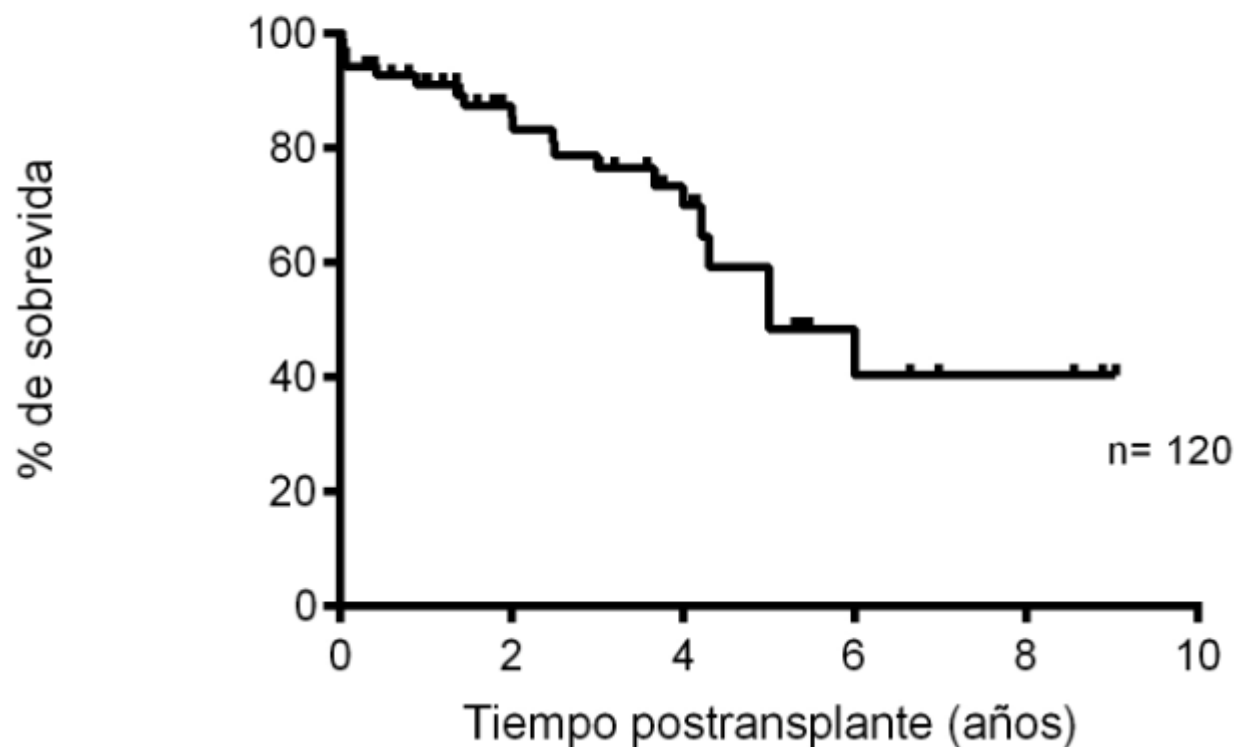


Tabla1. Características de los pacientes

Pacientes	n = 53
Edad (rango)	Promedio 53 años (37-69)
> 50 años	n = 33 promedio 57 (51-69)
< 50 años	n = 20 promedio 44 (37-49)
Relación masculino/femenino	27/26
Falla renal al trasplante (Clearance creatinina menor a 10 ml/min)	6 (12%)
Tipo de quimioterapia condicionante usado	
• Busulfan-melfalán-tiotepa	10
• Melfalán 200 mg/m ²	37
• Melfalán 140 mg/m ²	6

Programa de TMO PU. Católica de Chile

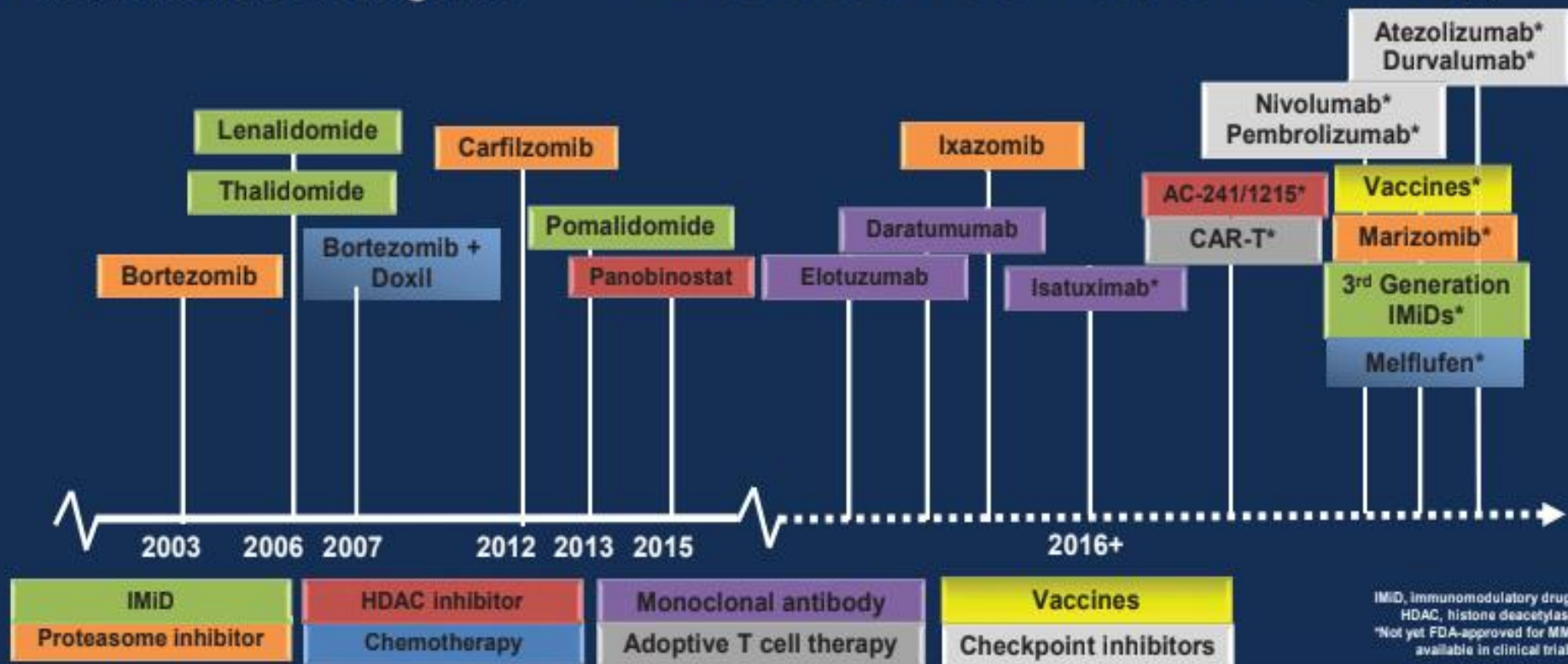
AUTOTH: SLP MM 2000-2019



Continuing Evolution of Multiple Myeloma Treatment: Selected New Classes and Targets 2015

1st Generation Novel Agents

2nd Generation Novel Therapies/ Immunotherapy



PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '16**

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Mieloma en Chile

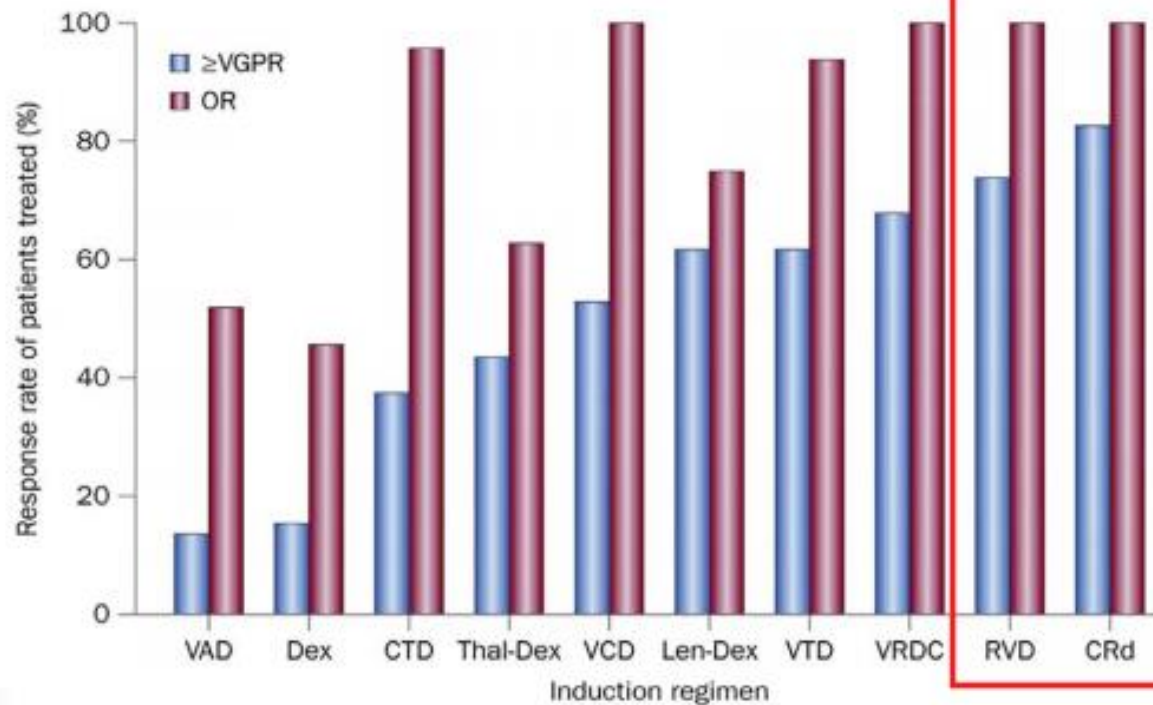
Incidencia de Mieloma, según encuesta 2003-2007 (MINSAL)

Tipo de patología	N° casos/año	TBI	TAI	Tasas RM	N° muertes/año	TBM
Mieloma Múltiple Hombres	235,8	2,9	3,3	3,8	196,4	2,4
Mieloma Múltiple Mujeres	203,4	2,5	2,3	2,6	180,4	2,2

TBI: Tasa Bruta de incidencia, TAI: Tasa Ajustada por Edad por la nueva población estándar de OMS, RM: Región Metropolitana, TBM: Tasa Bruta de Mortalidad

Fuente: Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer en Chile. Quinquenio 2003-2007. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.

INDUCTION REGIMENS FOR PATIENTS ELIGIBLE FOR ASCT



TREATMENT PARADIGM FOR TRANSPLANT-ELIGIBLE MM PATIENTS

Induction

ASCT

Consolidation
???

Maintenance
Fixed or continuous

Tumor Burden



Treatment sequence in Myeloma

Now

VD
Rev/Dex
CyBorD
VTD
VRD
KRD

SCT
? More induction

Nothing
Thalidomide?
Bortezomib
Lenalidomide

Bortezomib
Lenalidomide
Thalidomide
Carfilzomib
Pomalidomide
Panobinostat
Daratumumab
Ixazomib
Elotuzumab

Front line treatment

Maintenance

Relapsed

Induction

Consolidation

Post
consolidation

Rescue

New

Carfilzomib Combos
Adding Mono Abs

"more" induction
Lenalidomide 2 mths

? Ixazomib
combinations

Novel MoAbs & BITEs: Isatuximab...
Selinexor
Venetoclax
PD/PDL-1 Inhibition
CAR T Cell Therapy
+++++

Historia hematológica:

Mujer, 48 años

Hospitalizada del 11 al 23 de marzo de 2016 por diagnóstico de:

Mieloma múltiple con compromiso de plasmocitomas múltiples, IgG Kappa + masa mediastínica paravertebral y costal izquierda

- Plasmocitos clonales 50% en médula ósea
- Paraproteína **IgG Kappa 5,7 g/dL**
- Extensa enfermedad ósea

PET CT

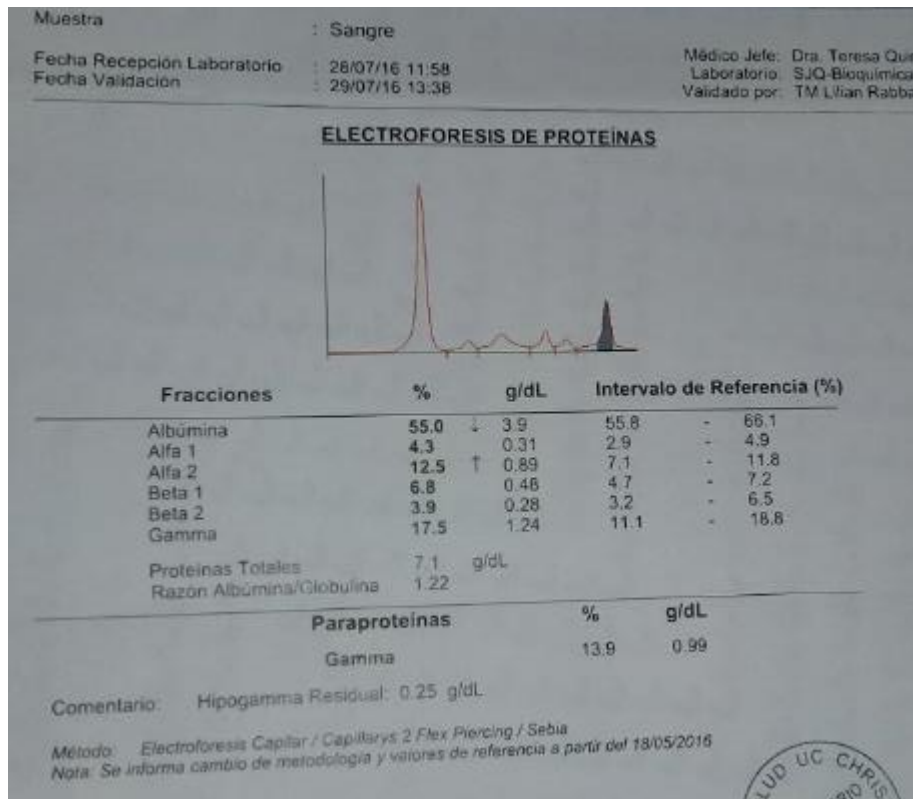
Extenso compromiso osteolítico de esqueleto axial y apendicular compatible con compromiso por mieloma múltiple.

Masa mediastínica posterior hipermetabólica que muestra extensión a neuroforámenes y canal raquídeo que determina raquiostenosis severa a nivel T5-T8. Masa de partes blandas osteolítica en octavo arco costal izquierdo compatible con plasmocitomas. Compromiso secundario pleural izquierdo.

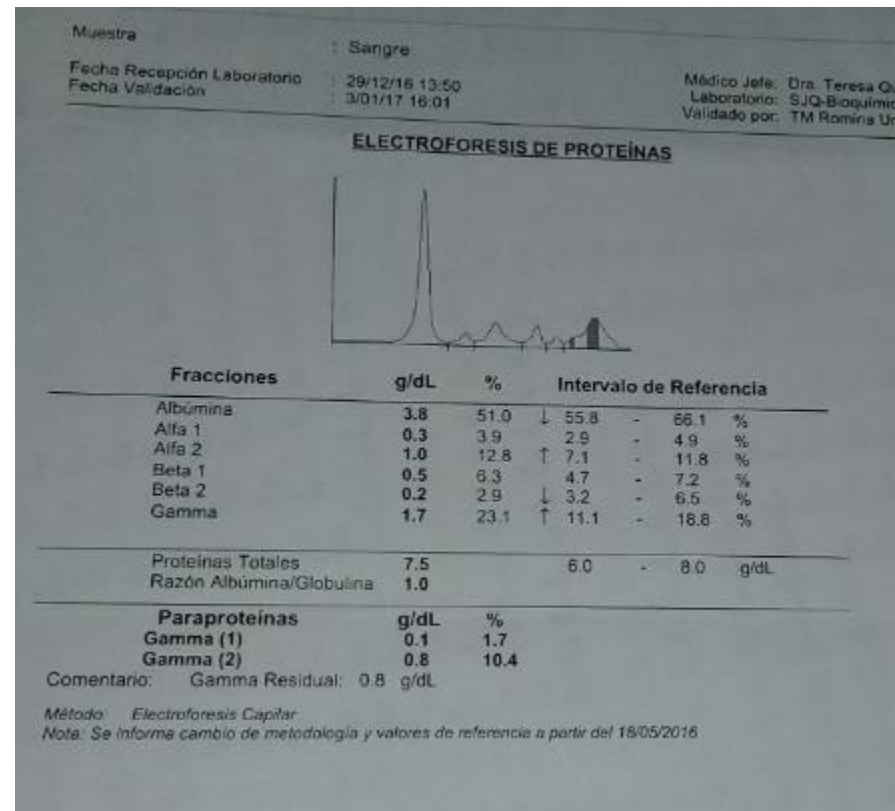
Recibió 4 CyBor D el 21/03. completo 4 ciclos con progresión de enfermedad se cambió a Lenalidomida/Dexametasona, sin respuesta y finalmente a Doxil+ Bortezomib, logrando respuesta parcial buena

2016

Julio (pre TMO)



Diciembre (post TMO)



Febrero 2017

SEXO : Femenino N.Orden Atencion: 30043067
 F.NACIMIENTO: 17-11-1967 Fecha O.Atencion: 09-02-2017 12:20
 RUT : 10684493-3 Fecha Egreso : 09-02-2017 14:21
 MEDICO SOLIC: Procedencia : SERVICIO DE URGENCIA HOSPITAL

LABORATORIO URGENCIA

MUESTRA : SANGRE

EXAMEN	UNIDAD DE MEDIDA	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA	RESULTADO ANTERIOR VALOR	FECHA
SGOT	U/L	107 >	[9 - 25]*	[103]	08-02-2017 09:24
LDH	U/L	1726 >	[135 - 214]*	[1370]	08-02-2017 09:24
F. ALCALINAS	U/L	150 >	[30 - 100]*	[172]	08-02-2017 09:24
COLESTEROL	mg/dL	122	[hasta 200]	[126]	08-02-2017 09:24
BILI TOTAL	mg/dL	0.84	[0 - 1]	[0.41]	08-02-2017 09:24
PROTEINAS	gr/dL	13.6 >	[6 - 8]	[13.1]	08-02-2017 09:24
ALBUMINA	gr/dL	3.7	[3.5 - 5]	[3.7]	08-02-2017 09:24
I. ALB/GLOB.		0.4		[0.4]	08-02-2017 09:24
N. UREICO	mg/dL	17	[8 - 25]*	[16]	08-02-2017 09:24
UREA	gr/L	0.36	[.171 - .535]*	[0.342]	08-02-2017 09:24
GLUCOSA	mg/dL	110 >	[70 - 99]	[91]	08-02-2017 09:24
AC. URICO	mg/dL	8.0 >	[2.3 - 6.6]*	[8.7]	08-02-2017 09:24
CALCIO	mg/dL	8.5	[8.5 - 10.5]	[9.2]	08-02-2017 09:24
FOSFORO	mg/dL	5.74 >	[2.6 - 4.5]*	[5.7]	08-02-2017 09:24

SEXO : Femenino N.Orden Atencion: 30034482
 F.NACIMIENTO: 17-11-1967 Fecha O.Atencion: 08-02-2017 08:48
 RUT : 10684493-3 Fecha Egreso : 08-02-2017 15:48
 MEDICO SOLIC: SARMIENTO MALDONADO MAURICIO Procedencia : MARCOLETA

LABORATORIO HEMATOLOGIA

MUESTRA : SANGRE

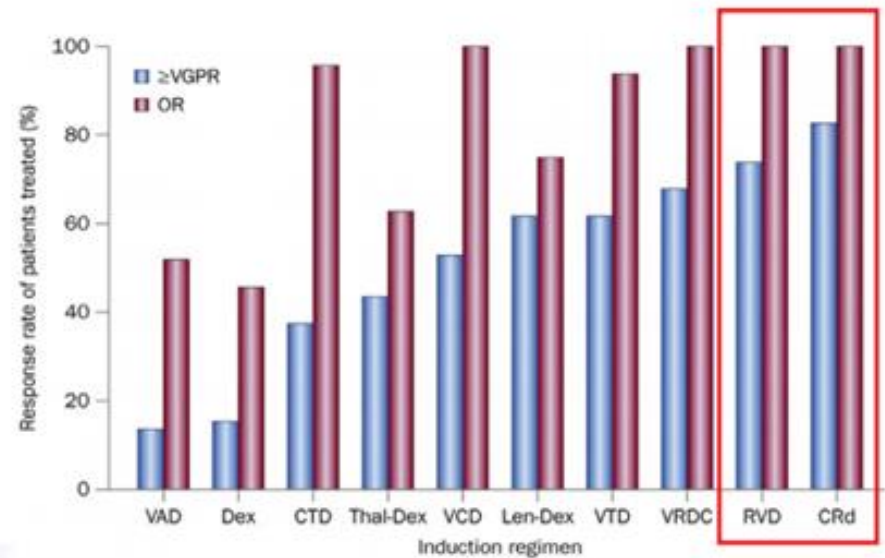
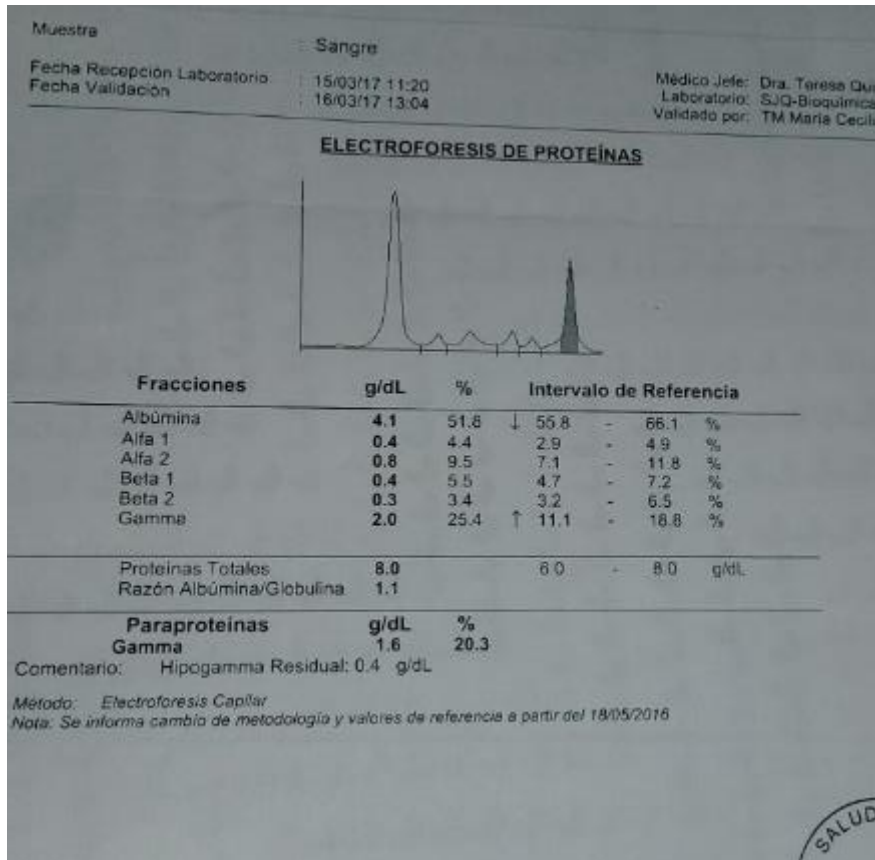
EXAMEN	UNIDAD DE MEDIDA	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA*	RESULTADO ANTERIOR VALOR	FECHA
ERITROCITOS	x 10 ⁶ /mm3	2.04 <	[4 - 5.2]	[3.57]	29-12-2016 10:12
HEMOGLOBINA	gr/dL	5.6 <	[12 - 16]	[10.3]	29-12-2016 10:12
HEMATOCRITO	%	18.0 <	[36 - 46]	[33.5]	29-12-2016 10:12
V.C.M.	fl	88.2	[80 - 100]	[93.8]	29-12-2016 10:12
H.C.M.	pg	27.5	[26 - 34]	[28.9]	29-12-2016 10:12
C.H.C.M.	gr/dL	31.1	[31 - 37]	[30.7]	29-12-2016 10:12
LEUCOCITOS	x 10 ³ /mm3	3.1 <	[4.5 - 11]	[4.9]	29-12-2016 10:12
BASOFILOS	%	0.0	[0 - 1]		
EOSINOFILOS	%	0.0 <	[2 - 4]		
NEUTROFILOS	%	54.0			
MIELOCITOS	%	7.0			
JUVENILES	%	3.0			
BACILIFORMES	%	2.0	[0 - 5]		
SEGMENTADOS	%	42.0 <	[50 - 70]		
LINFOCITOS	%	32.0	[25 - 40]		
MONOCITOS	%	12.0	[4 - 12]		
Se observa 2% de mononucleares con aspecto de blasto.					
R.A.NEUTROFILOS	x 10 ³ /mm3	1.7 <	[1.8 - 7.7]	[3.7]	29-12-2016 10:12
R.A.LINFOCITOS	x 10 ³ /mm3	1.0 <	[1 - 4.8]	[0.6]	29-12-2016 10:12
PLAQUETAS	x 10 ³ /mm3	4 <	[140 - 400]	[242]	29-12-2016 10:12
V.H.S.	mm a la hora	140 >	[1 - 24]	[66]	29-12-2016 10:12

CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS:

ERITROCITOS :
 Anisocitosis + Microcitosis +

Febrero 2017

Terapia
?



Options of therapy for RRMM patients

Induction Bortezomib-based combination



ASCT (melphalan 200)



Nothing/Consolidation/Maintenance

Induction Bortezomib-based combo

Lenalidomide-dex

Second
ASCT/Allo-RIC

1st relapse

Retreatment with
bz-based

Rd

Continuous therapy as
backbone

**Carfilzomib
plus Rd**

PFS: 26.3m,
HR: 0.69

**Daratumumab
plus Rd**

PFS: NR, HR:
0.37

**Elotuzumab
plus Rd**

PFS: 19m, HR:
0.73

**Ixazomib
plus Rd**

PFS: 20.6m,
HR: 0.74

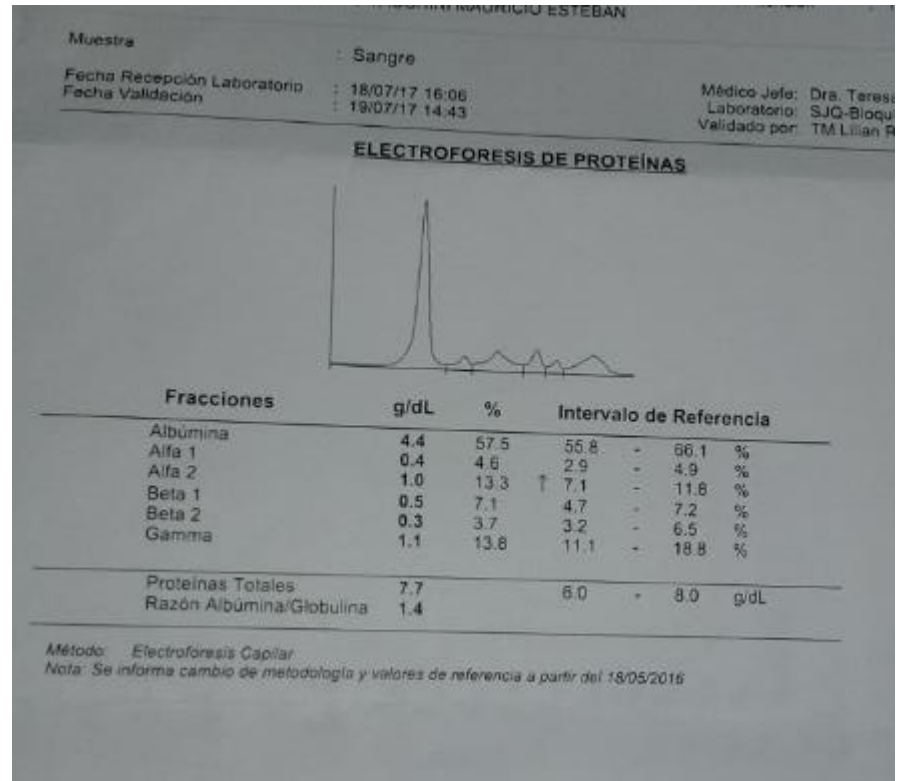
Julio 2017

SEXO : Femenino N.Orden Atencion: 31028598
 F.NACIMIENTO: 17-11-1967 Fecha O.Atencion: 18-07-2017 09:31
 RUT : 10684493-3 Fecha Egreso : 18-07-2017 14:58
 MEDICO SOLIC: OQUETEAU TACCHINI MAURICIO E Procedencia : CENTRO DEL CANCER

LABORATORIO HEMATOLOGIA

MUESTRA : SANGRE

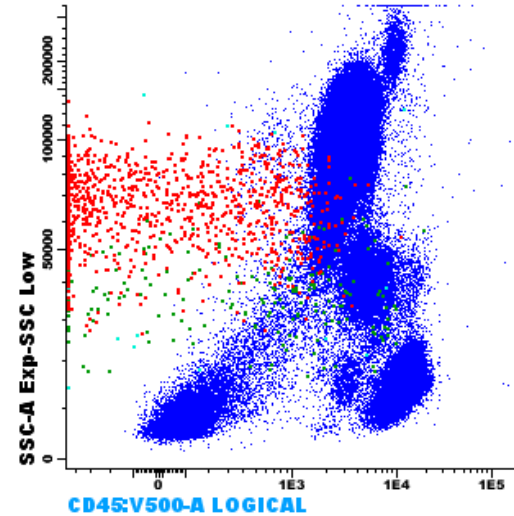
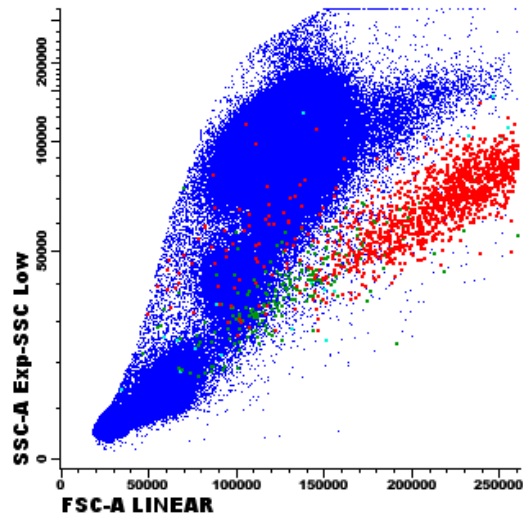
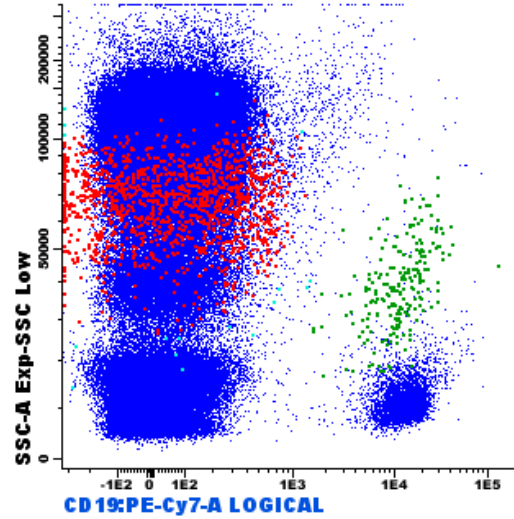
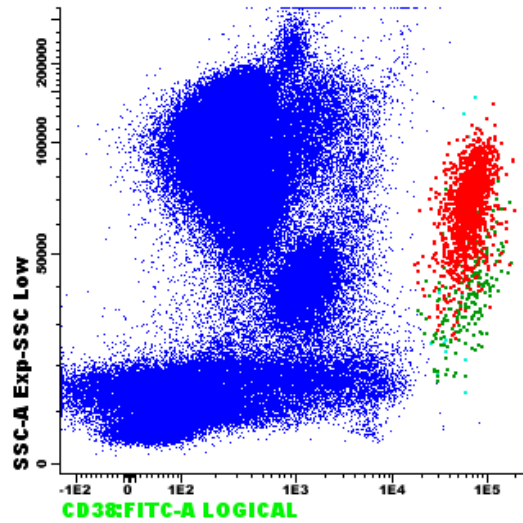
EXAMEN	UNIDAD DE MEDIDA	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA*	RESULTADO ANTERIOR VALOR	FECHA
ERITROCITOS	x 10 ⁶ /mm ³	4.18	[4 - 5.2]	[4.03]	12-06-2017 10:24
HEMOGLOBINA	gr/dL	13.5	[12 - 16]	[12.8]	12-06-2017 10:24
HEMATOCRITO	%	39.2	[36 - 46]	[39.1]	12-06-2017 10:24
V.C.M.	fL	93.8	[80 - 100]	[97.0]	12-06-2017 10:24
H.C.M.	pg	32.3	[26 - 34]	[31.8]	12-06-2017 10:24
C.H.C.M.	gr/dL	34.4	[31 - 37]	[32.7]	12-06-2017 10:24
LEUCOCITOS	x 10 ³ /mm ³	4.76	[4.5 - 11]	[3.9]	12-06-2017 10:24
BASOFILOS	%	0	[0 - 1]		
ROSINOFILOS	%	1 <	[2 - 4]		
NEUTROFILOS	%	83.0			
MIELOCITOS	%	0			
JUVENILES	%	0			
BACILIFORMES	%	0	[0 - 5]		
SEGMENTADOS	%	83 >	[50 - 70]		
LINFOCITOS	%	12 <	[25 - 40]		
MONOCITOS	%	4	[4 - 12]		
R.A.NEUTROFILOS	x 10 ³ /mm ³	4.0	[1.8 - 7.7]	[2.7]	12-06-2017 10:24
R.A.LINFOCITOS	x 10 ³ /mm ³	0.6 <	[1 - 4.8]	[0.5]	12-06-2017 10:24
PLAQUETAS	x 10 ³ /mm ³	136 <	[140 - 400]	[150]	12-06-2017 10:24
V.H.S.	mm a la hora	23	[1 - 24]	[20]	12-06-2017 10:24



Caso Clínico 2:

- Mujer, 56 años, debuta el año 2009 con Síndrome Nefrótico
- y se diagnostica Mieloma (sin amiloidosis en BMO).
- Se trata con protocolo VAD-Tal con respuesta completa (pese a lo cual desarrolla IRCr y se mantiene en diálisis 12 meses, recuperando función renal posteriormente).
- La paciente decide no realizarse TMO y queda sólo en observación.
- El año 2015 nuevamente progresa y se maneja con CyBorD, logrando una Respuesta Completa No Estricta y nuevamente declina un TMO.
- A mediados del 2017 nuevamente progresión del MM e inicia Daratumumab más dosis bajas de Lenalidomida.

Año 2015



MM tipo “MGUS”: comportamiento post tto.

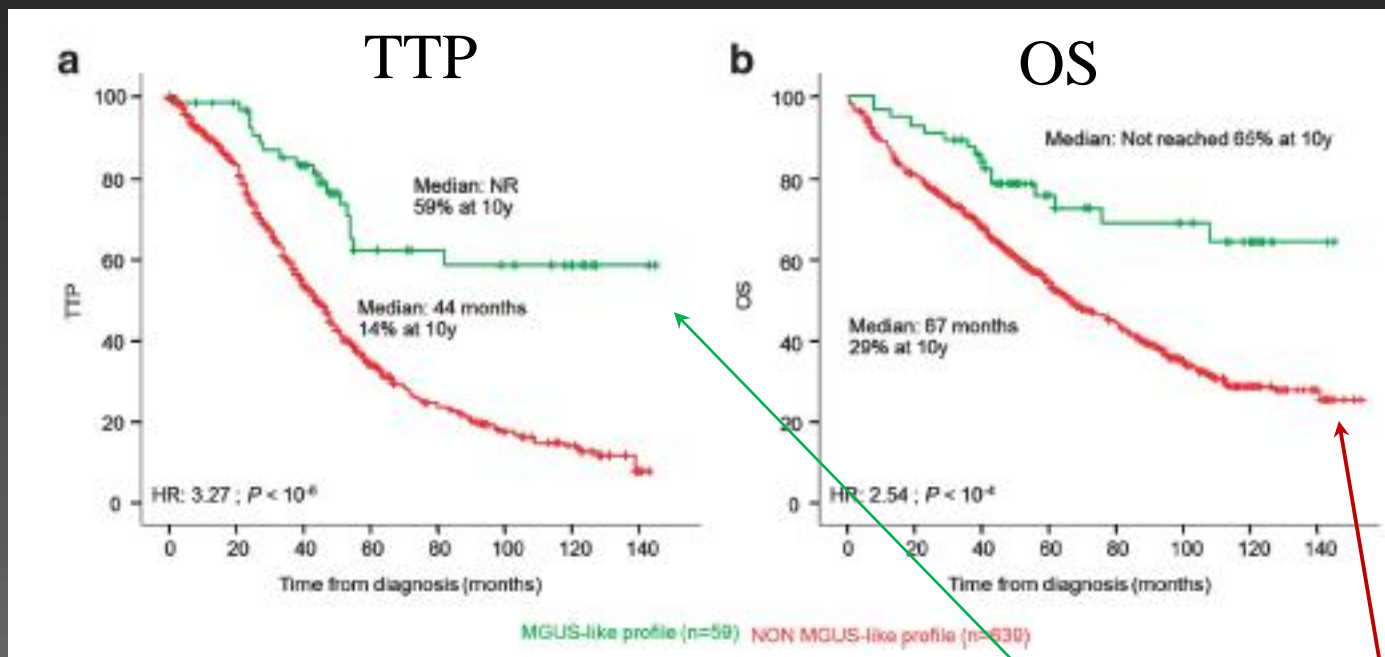
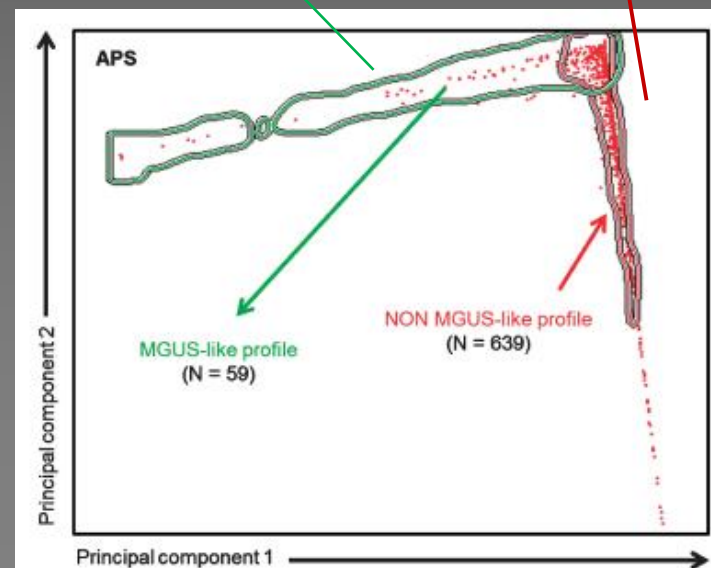
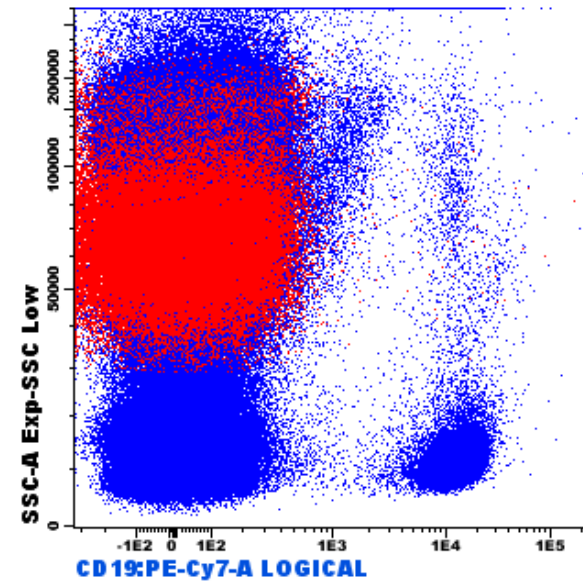
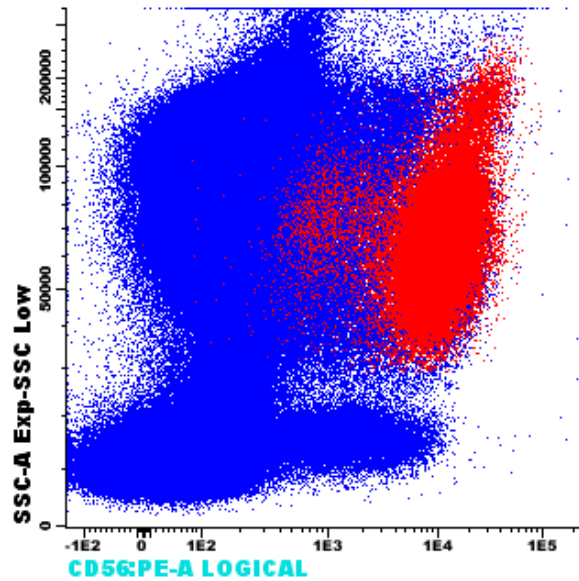
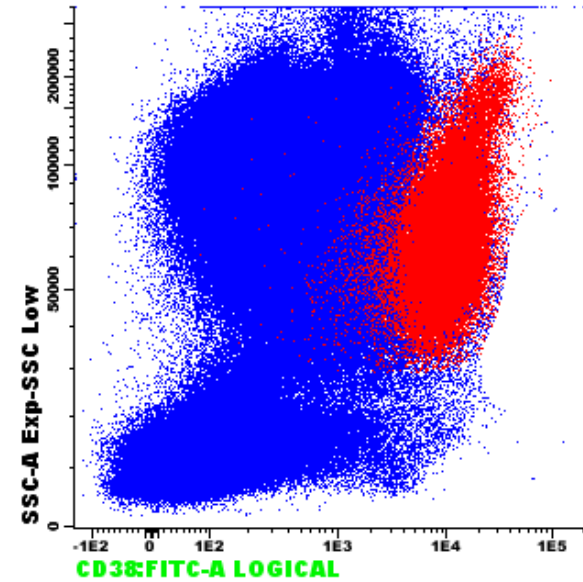
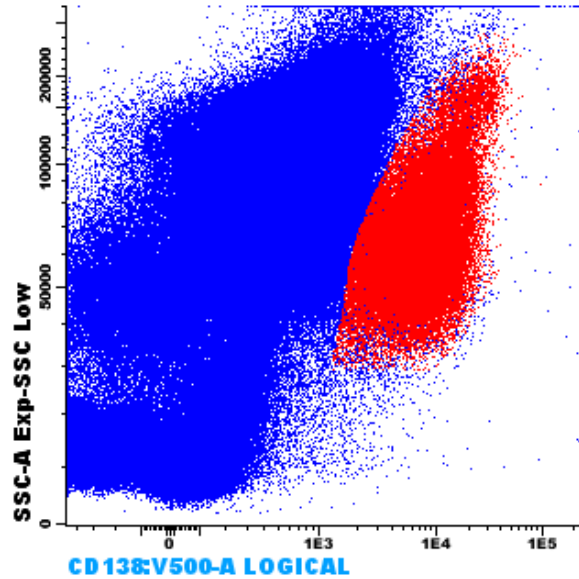


Table 2. Biological characteristics of clonal PCs in MM patients with an MGUS-like profile by computerized MFC immunophenotyping vs other symptomatic (non-MGUS-like) MM patients

Symptomatic MM	MGUS-like	Non MGUS-like	P-value
³ CD81 + expression on clonal PCs by MFC, %	20	51	0.06
Hyperdiploid DNA content, %	58	51	0.4
Plasma cells in S-phase, %	0.7	1.2	0.02
Cytogenetics, %			
IgH translocations	18	40	0.06
t(4;14)	0	11	0.1
t(11;14)	6	15	0.3
t(14;16)	0	4	0.4
other t(IgH)	12	10	0.8
del(13q)	6	45	0.002
del(17p)	6	7	0.9
^b High-risk cytogenetics	6	20	0.2



Año 2017



MAB-BASED THERAPEUTIC TARGETING OF MYELOMA

Antibody-dependent Cellular cytotoxicity (ADCC)

Effector cells:

ADCC

FcR

MM

- Lucatumumab or Dacetuzumab (CD40)
- Elotuzumab (CS1; SLAMF7)
- Daratumumab, SAR650984/Isatuximab (CD38)
- XmAb®5592 (HM1.24)

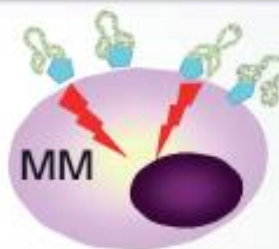
Complement-dependent Cytotoxicity (CDC)

CDC

MM

- Daratumumab
- SAR650984/Isatuximab (CD38)

Apoptosis/growth arrest via targeting signaling pathways



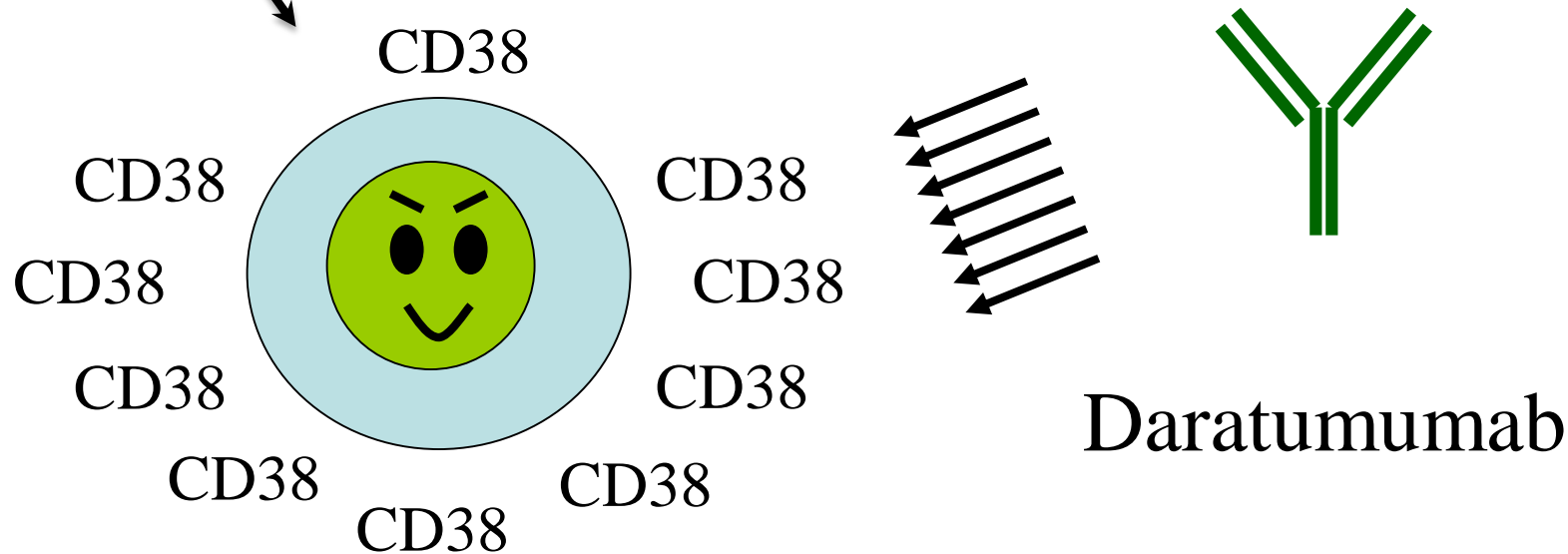
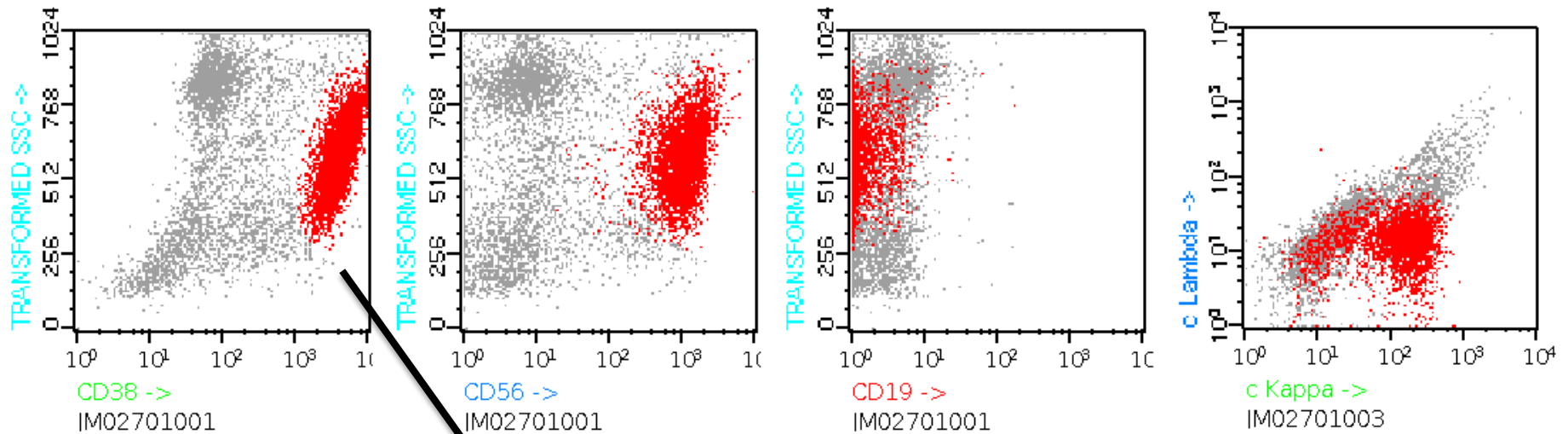
- huN901-DM1 (CD56)
- nBT062-maytansinoid (CD138)
- Siltuximab (1339) (IL-6)
- BHQ880 (DKK1)
- RAP-011 (activin A)
- Daratumumab, SAR650984/Isatuximab (CD38)

Adapted from Tai & Anderson Bone Marrow Research 2011

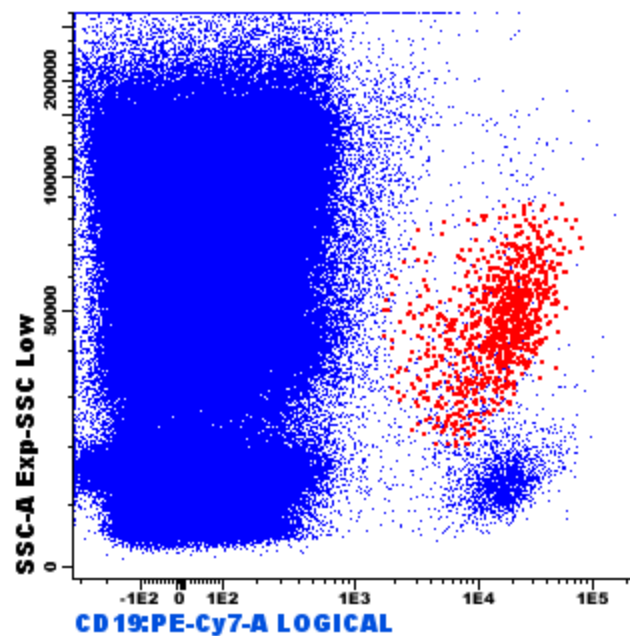
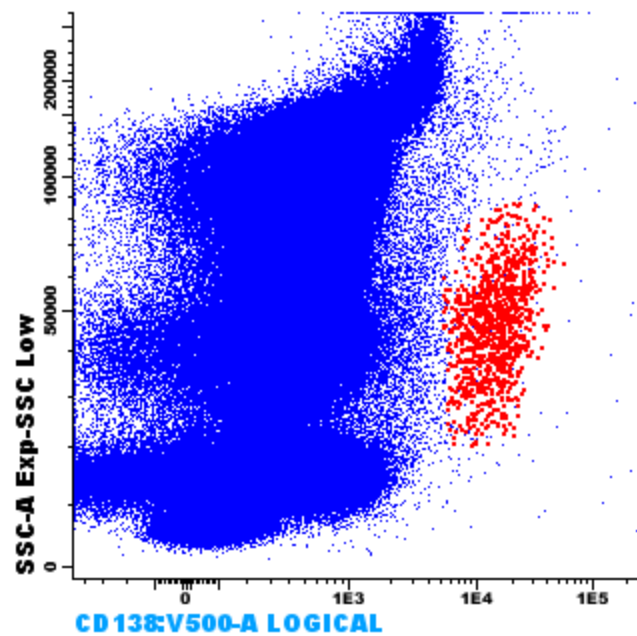
Gammapatías Monoclonales

Patrón de Citometría de Flujo

Mieloma Múltiple

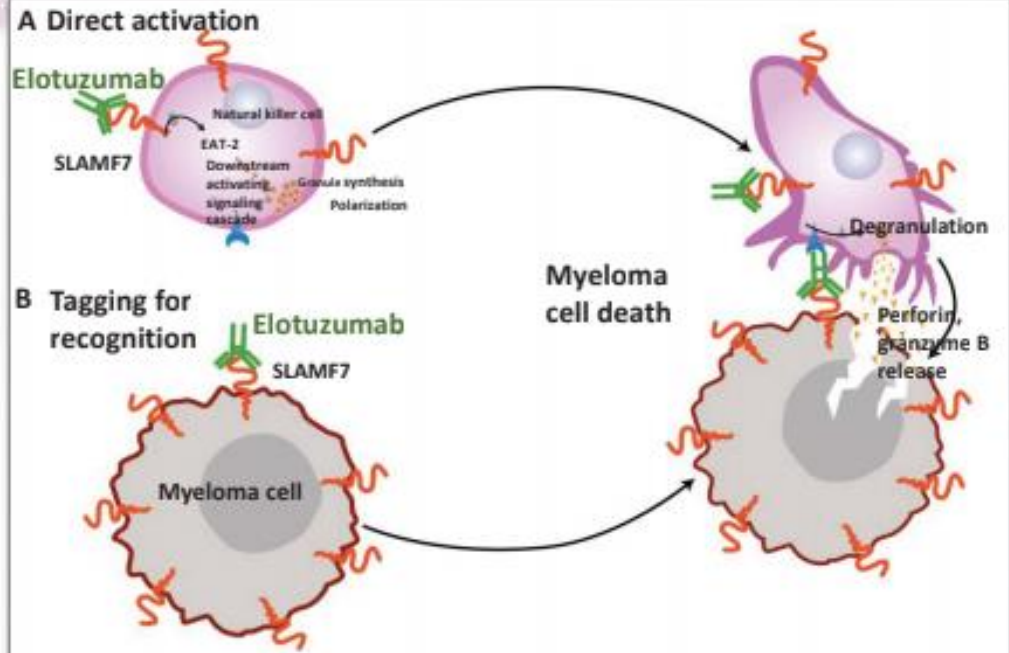


Post Daratumumab



DUAL MECHANISM OF ACTION OF ELOTUZUMAB

- Humanized IgG1 immunostimulatory monoclonal antibody targeted against SLAMF7, a glycoprotein highly expressed on myeloma and natural killer cells but not on normal tissues
- Direct activation: Binding to SLAMF7 directly activates natural killer cells, but not myeloma cells
- Tagging for recognition: Elotuzumab activates natural killer cells via CD16, enabling selective killing of myeloma cells via antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) with minimal effects on normal tissue



ELOQUENT-2 STUDY DESIGN

Open-label, international, randomized, multicenter, phase 3 trial (168 global sites)

Key inclusion criteria

- RRMM
- 1–3 prior lines of therapy
- Prior Len exposure permitted in 10% of study population (patients not refractory to Len)

Elo plus Len/Dex (E-Ld) schedule (n=321)

Elo (10 mg/kg IV): Cycle 1 and 2: weekly;
Cycles 3+: every other week
Len (25 mg PO): days 1–21
Dex: weekly equivalent, 40 mg

Len/Dex (Ld) schedule (n=325)

Len (25 mg PO): days 1–21;
Dex: 40 mg PO days 1, 8, 15, 22

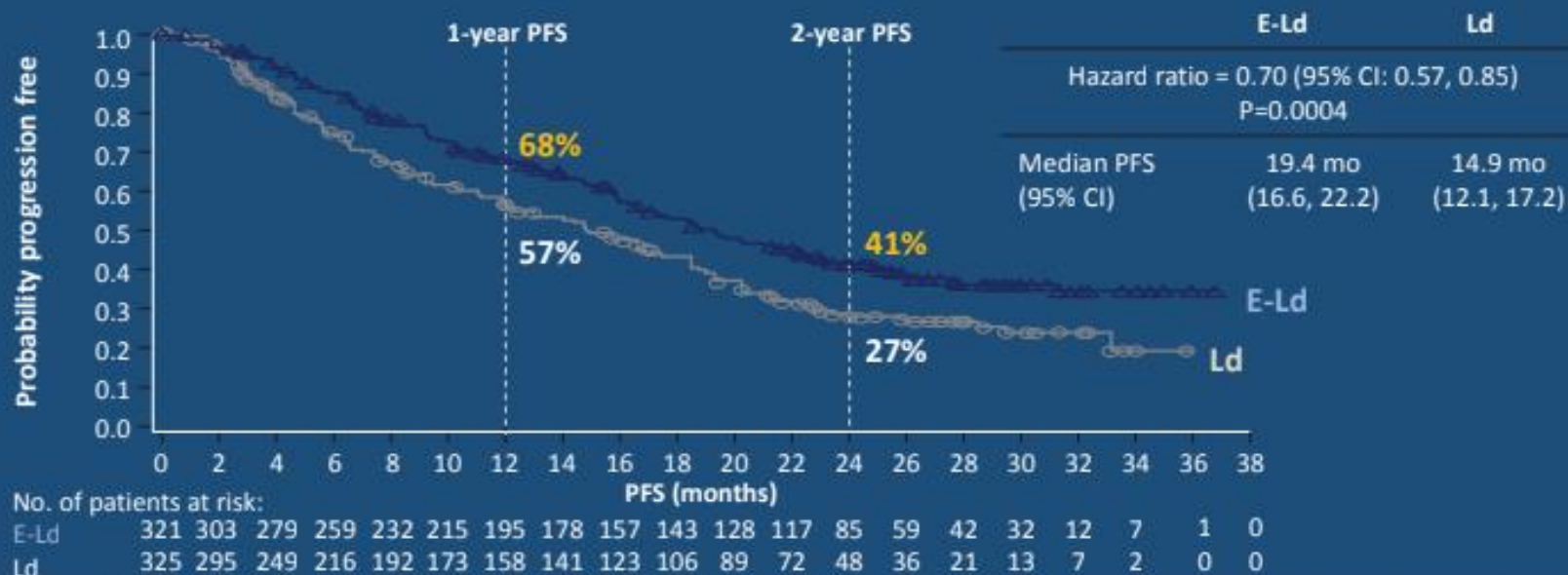
Assessment

- **Tumor response:** every 4 wks until progressive disease
- **Survival:** every 12 wks after disease progression

Endpoints:

- Co-primary: PFS and ORR
- Other: overall survival (data not yet mature); duration of response, quality of life, safety

CO-PRIMARY ENDPOINT: PROGRESSION-FREE SURVIVAL



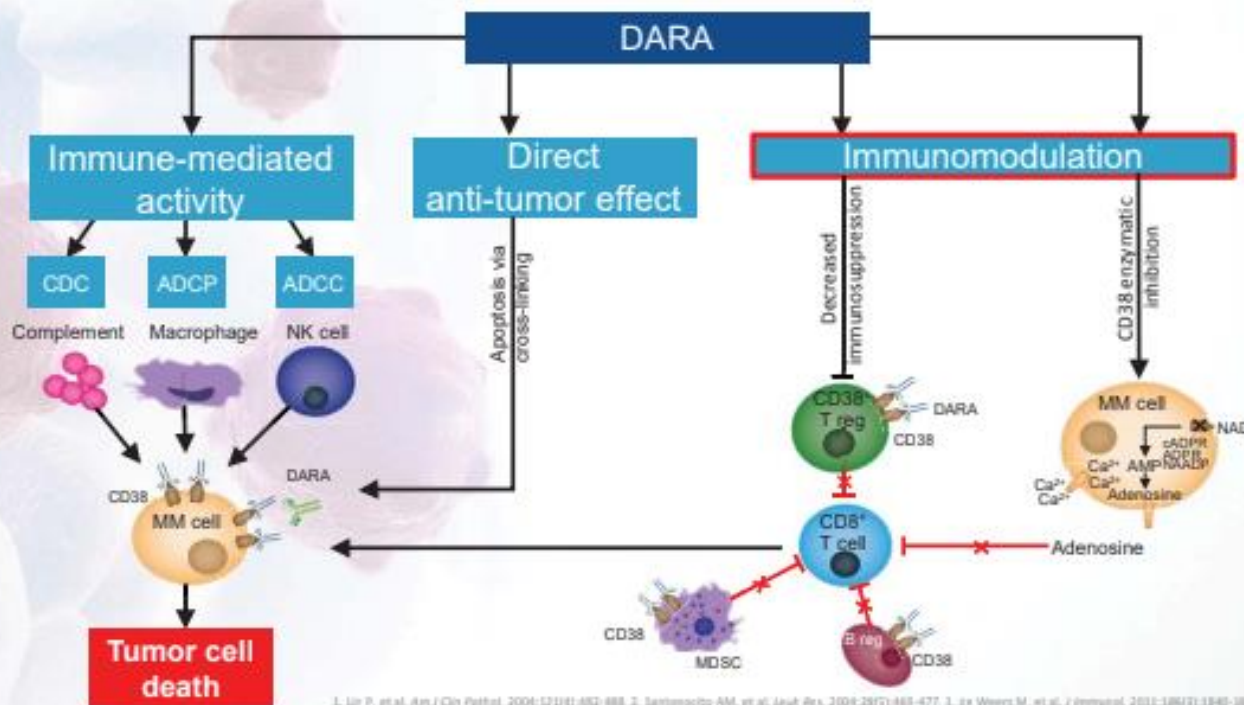
E-Ld-treated patients had a 30% reduction in the risk of disease progression or death; treatment difference at 1 and 2 years was 11% and 14%, respectively

PFS analysis used the primary definition of PFS

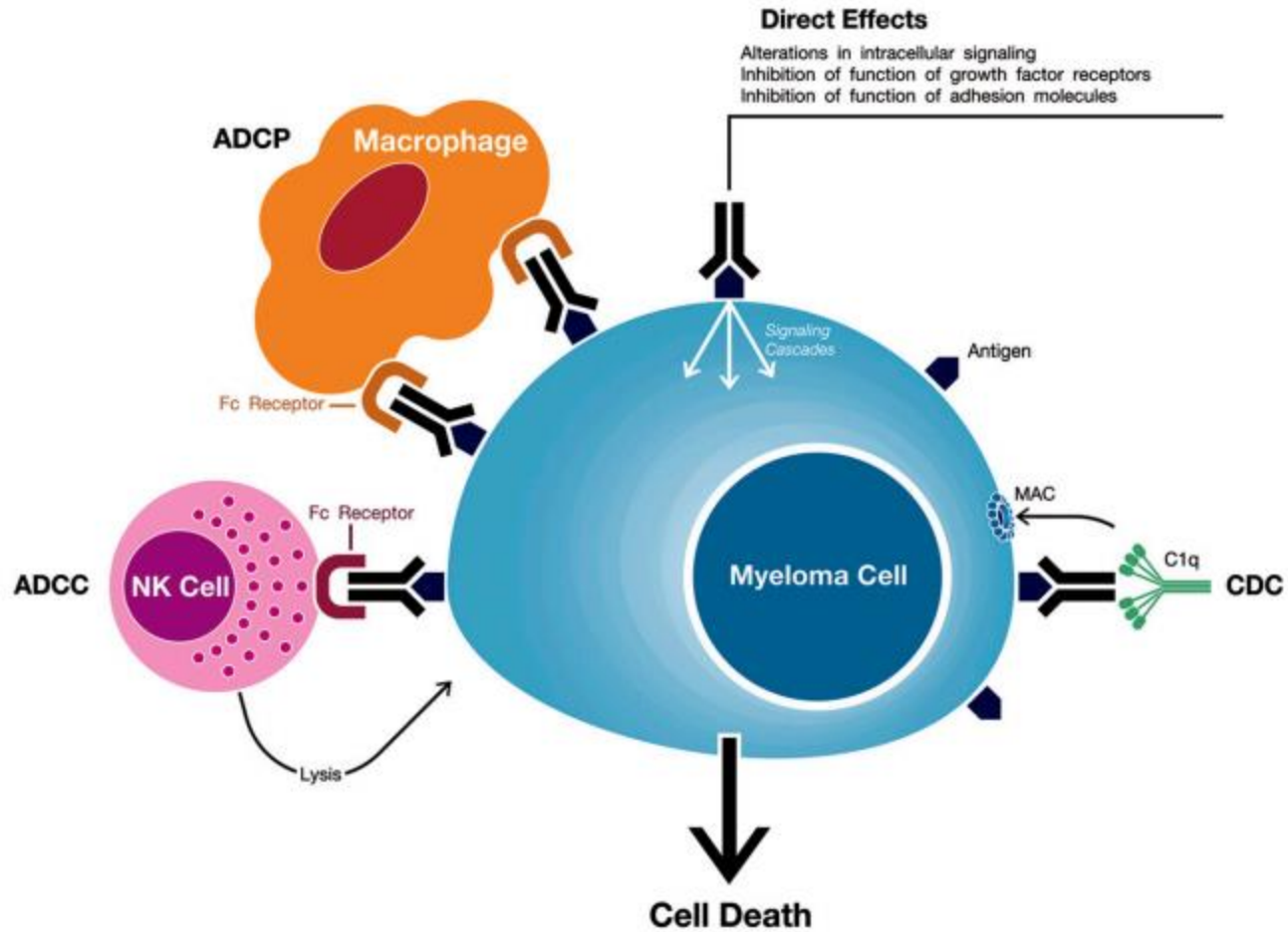
Lonial S, et al. N Engl J Med. 2015. 373:621-631.

DARATUMUMAB

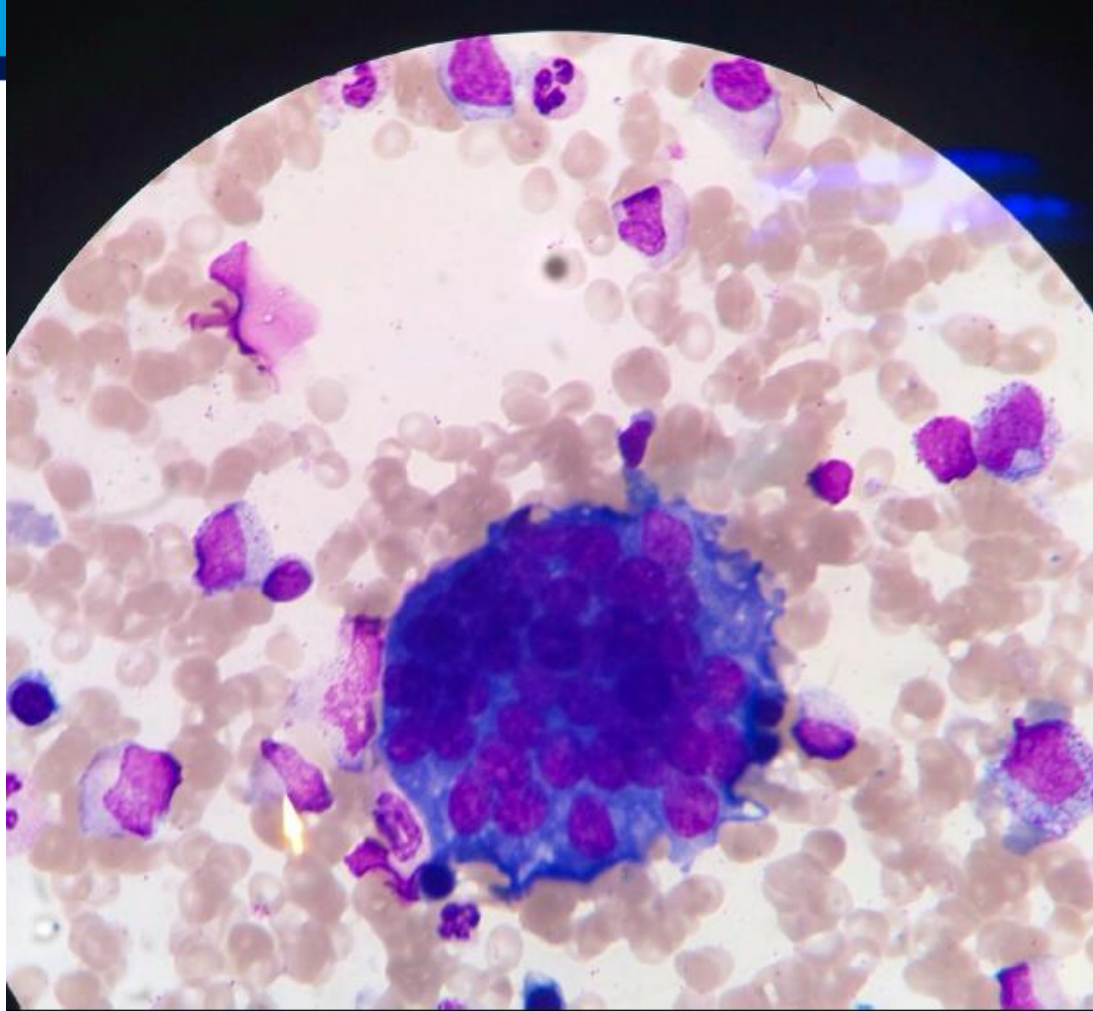
CD38 is highly and ubiquitously expressed on myeloma cells ^{1,2}
 DARA is a human IgG1 monoclonal antibody that binds CD38-expressing cells
 DARA binding to CD38 induces tumor cell death through direct and indirect mechanisms ³⁻⁵



Mecanismos de acción de Daratumumab



ADCP en pacientes: La muestra de la médula ósea del paciente con daratumumab muestra múltiples células plasmáticas dentro de un macrófago





Vídeo de ADCC

Dr. Marivi Mateos

En el estudio MMY2002, 106 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento recibieron 16 mg/kg de DARZALEX hasta la progresión de la enfermedad. La mediana de edad de los pacientes era de 63,5 años (rango, de 31 a 84 años), 11% de los pacientes eran ≥ 75 años, el 49% eran hombres y el 79% eran caucásicos. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 líneas de tratamiento previas. El 80% de los pacientes había recibido previamente un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (99%), lenalidomida (99%), pomalidomida (63%) y carfilzomib (50%). En el estado basal, el 97% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento, el 95% eran doble refractarios a un inhibidor del proteasoma (IP) y a un fármaco inmunomodulador (IMiD), el 77% eran refractarios a agentes alquilantes, el 63% eran refractarios a pomalidomida y el 48% eran refractarios a carfilzomib.

Tabla 5: Resultados de eficacia evaluados por el CRI para el estudio MMY2002

Criterios de valoración de la eficacia	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Tasa de respuesta global ¹ (TRG: RCe+RC+MBRP+RP) [n (%)] IC del 95% (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Respuesta completa estricta (RCe) [n (%)]	3 (2,8)
Respuesta completa (RC) [n]	0
Muy Buena respuesta parcial (MBRP) [n (%)]	10 (9,4)
Respuesta parcial (RP) [n (%)]	18 (17,0)
Tasa de Beneficio Clínico (TRG + RM) [n (%)]	 36 (34,0)
Mediana de la Duración de la Respuesta [meses (IC del 95%)]	7,4 (5,5; NE)
Mediana del Tiempo hasta la Respuesta [meses (intervalo)]	 1 (0,9; 5,6)

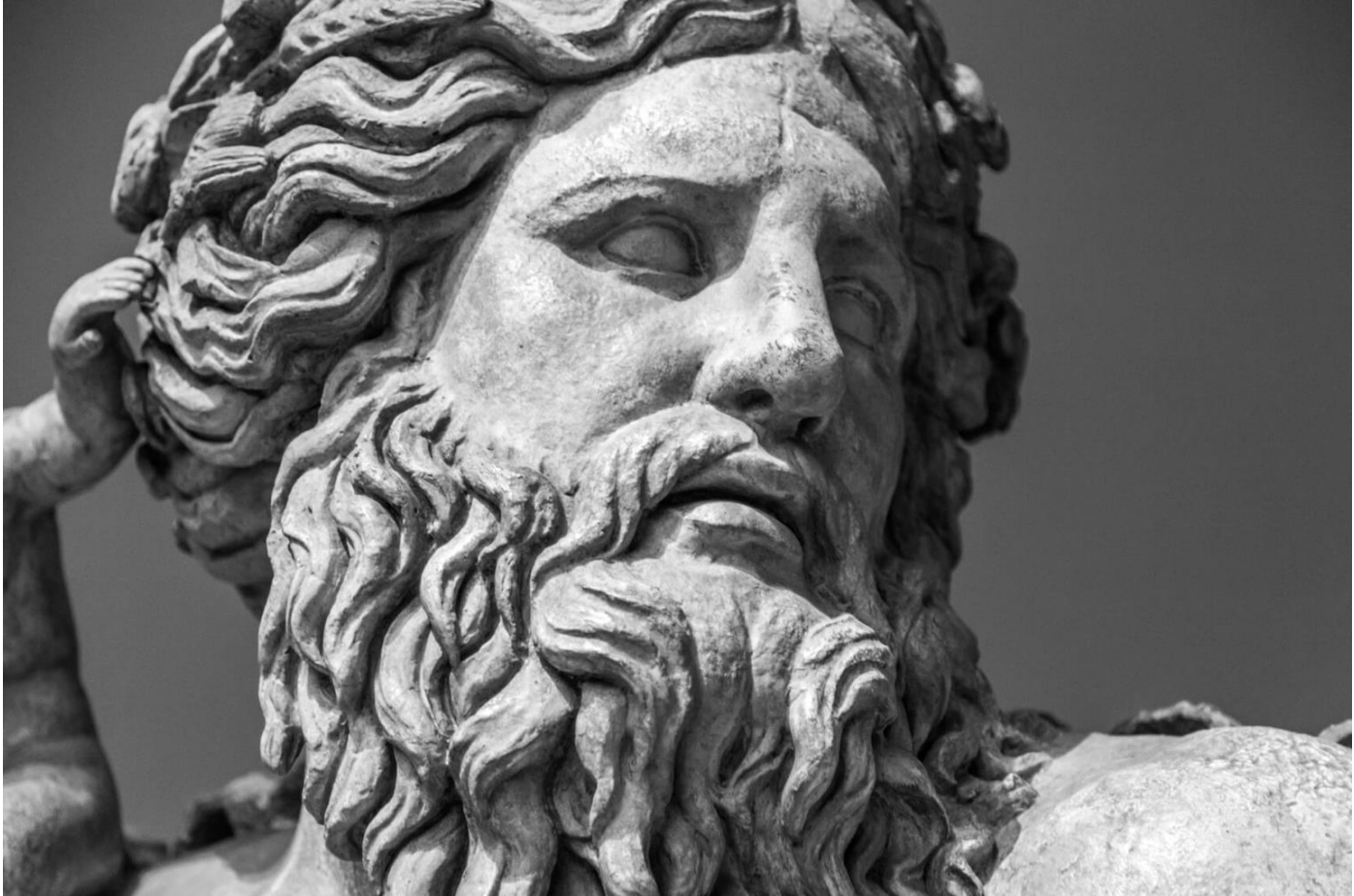
¹ Criterio de valoración principal de la eficacia (criterios del Grupo de trabajo internacional sobre el mieloma)

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; RM = respuesta mínima

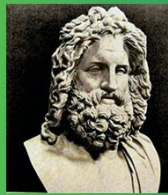
Tratamiento MM en 2da Línea:

Daratumumab

Zeus



Uniones de Zeus



Uniones divinas

Metis: Atenea

Temis: Horas, Moiras

Dione: Afrodita

Eurínome: Cárites

Mnemósine: Musas

Leto: Apolo, Ártemis

Deméter: Perséfone

Hera: Ares, Hebe, Ilitía,
(Hefesto)

(Pareja: Descendencia)

Uniones humanas

(Las principales)

Alcmena: Heracles

Antíope: Anfión, Zeto

Calisto: Árcade

Dánae: Perseo

Egina: Éaco

Electra: Dárdano, Yasión,
Harmonía

Europa: Minos, Sarpedón,
Radamantis

Ío: Épafo

Laodamía: Sarpedón

Leda: Helena, Dioscuros

Maya: Hermes

Níobe: Argo, Pelasgo

Pluto: Tántalo

Sémele: Dioniso

Táigete: Lacedemón



Leda: Madre de Castor y Pólux

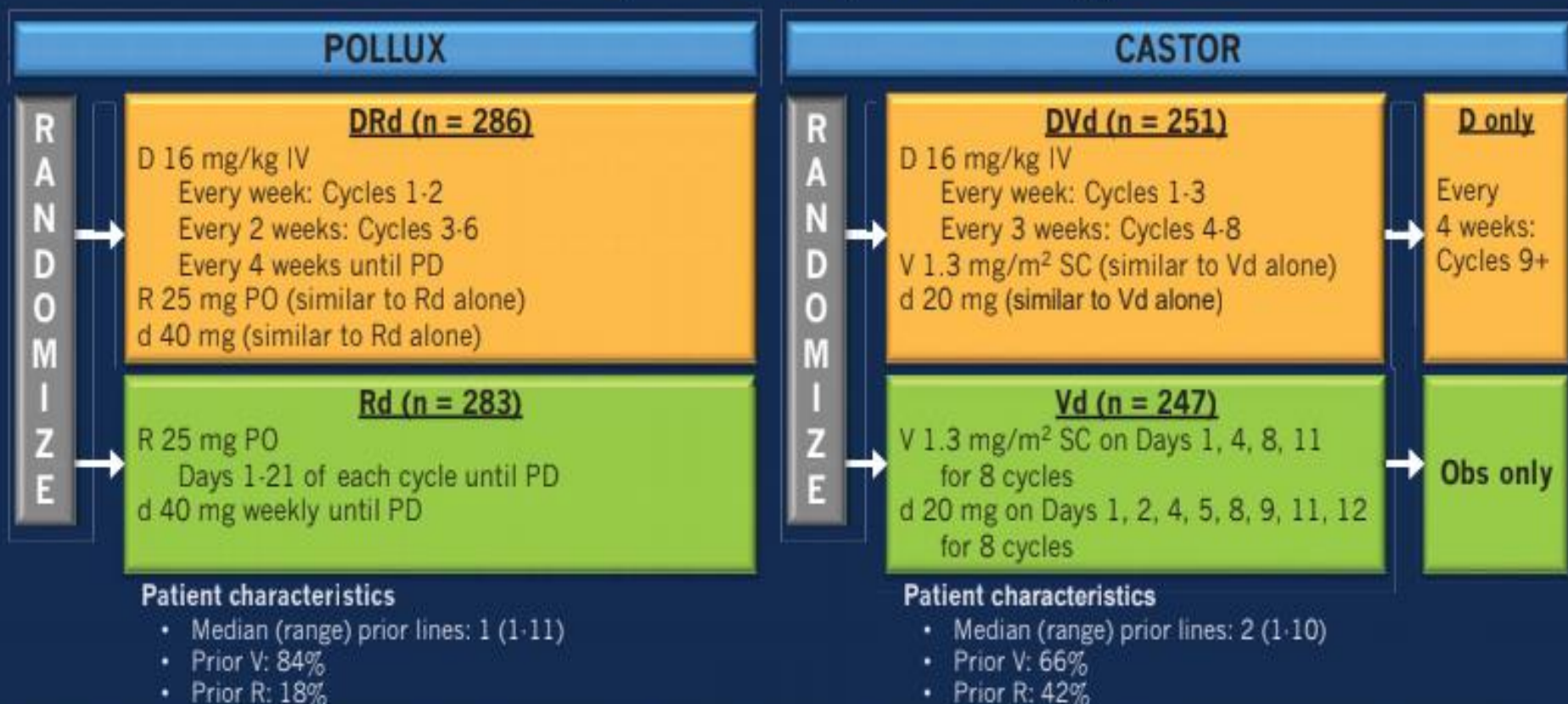


Castor y Pólux



POLLUX and CASTOR Study Designs^{1,2}

Open-label, multicenter, randomized (1:1), active-controlled, phase 3 studies
in RRMM patients with ≥1 prior line of therapy



RRMM, relapsed or refractory multiple myeloma; DRd, daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone; D, daratumumab; IV, intravenous; PD, progressive disease; R, lenalidomide; PO, orally; Rd, lenalidomide and dexamethasone; d, dexamethasone; DVd, daratumumab, bortezomib, and dexamethasone; V, bortezomib; SC, subcutaneous; Vd, bortezomib and dexamethasone; Obs, observation.

1. Dimopoulos MA, et al. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331. 2. Palumbo A, et al. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-766.

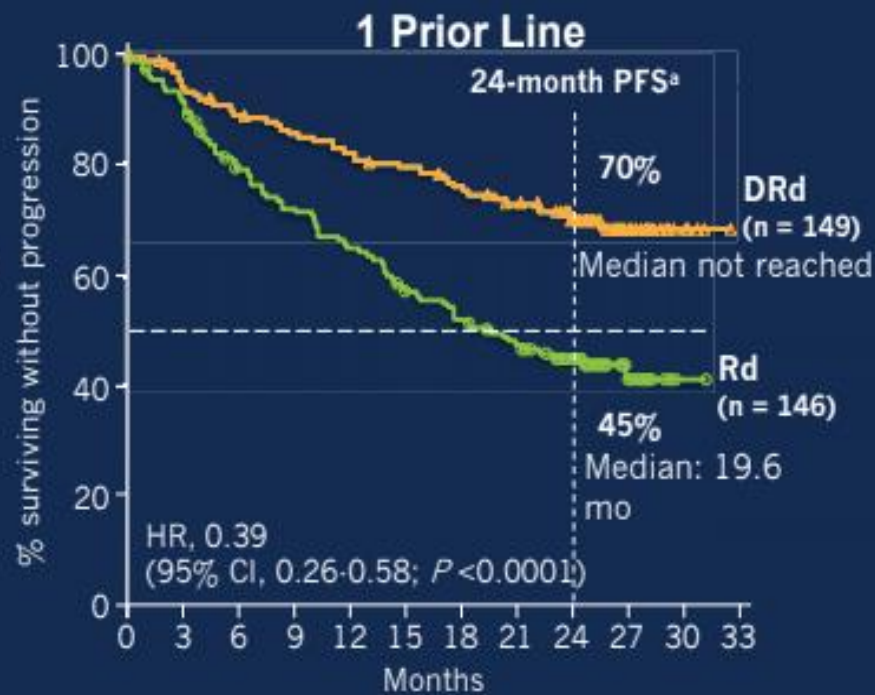
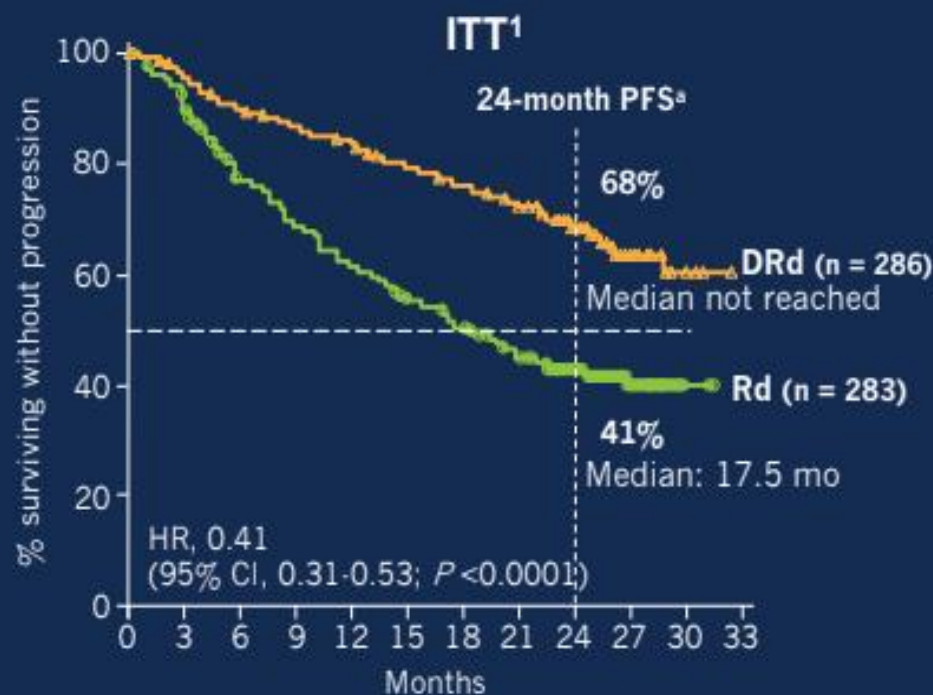
PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '17** | **#ASC017**

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Katja Weisel

POLLUX: 1-Year Update^a

- Median follow-up of 25.4 months



ITT, intent-to-treat; PFS, progression-free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

^aExploratory analyses based on 1-year update: clinical cut-off date of March 7, 2017.

1. Bahlis NZ, et al. Poster presentation at ASCO 2017. Abstract 8025.

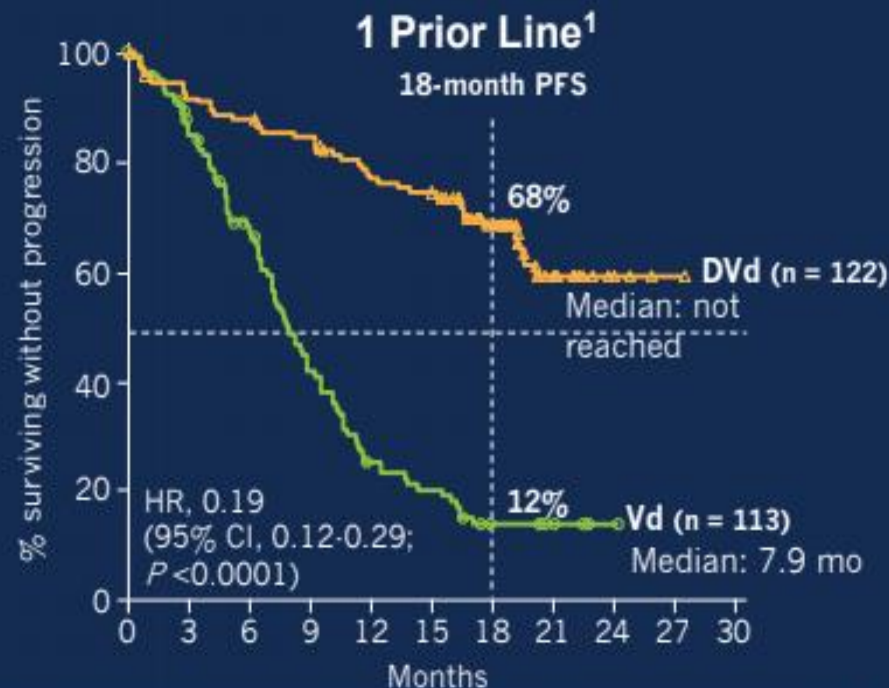
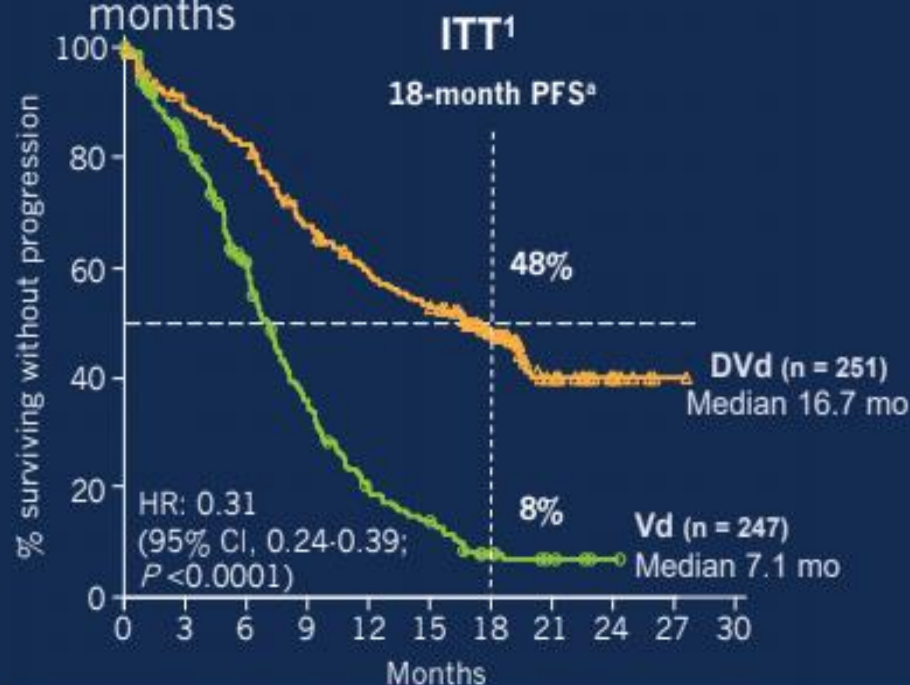
PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '17** | **#ASCO17**

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Katja Weisel

CASTOR: 1-Year Update^a

- Median follow-up of 19.4 months



Adding daratumumab to SOC regimens significantly prolongs PFS

SOC, standard of care.

^aExploratory analyses based on 1-year update: clinical cut-off date of January 11, 2017. 1. Lentzsch S, et al. Poster presentation at ASCO 2017. Abstract 8036.

PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '17** | **#ASCO17**

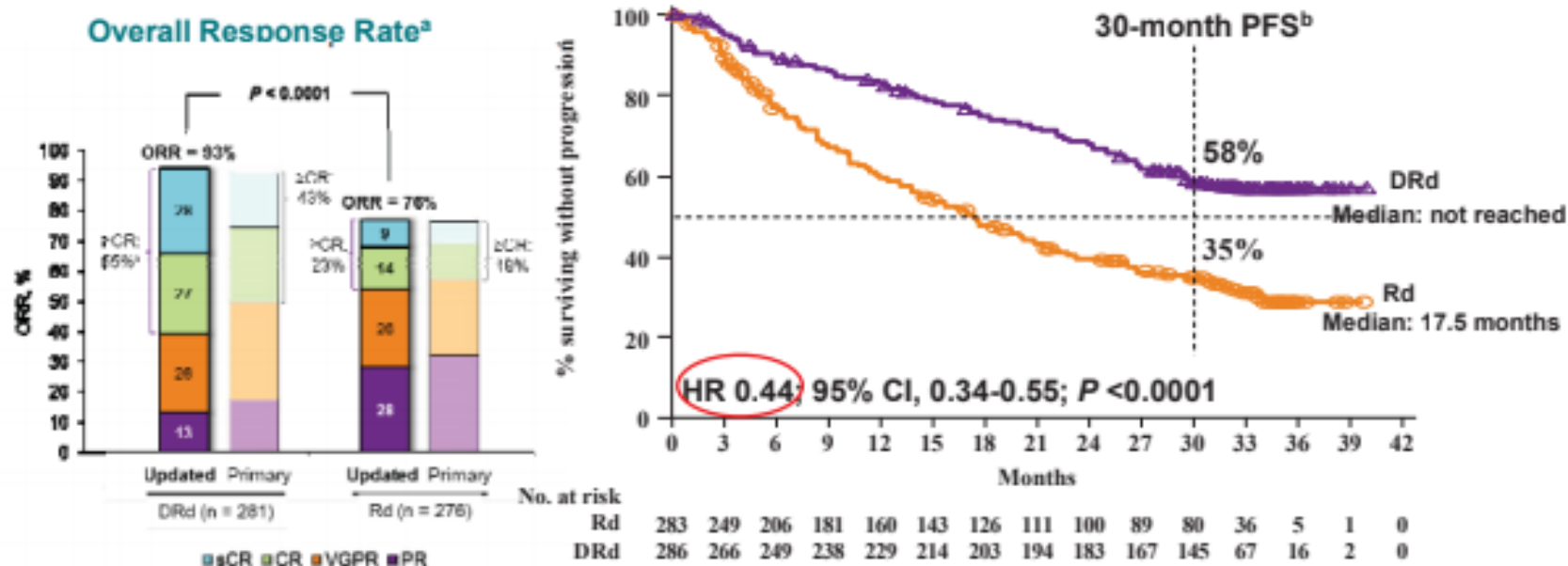
Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Katja Weisel

MMY3003: POLLUX - Phase 3 DRd vs Rd

Updated analysis: ORR and PFS^a

Median follow-up: 32.9 months (range, 0 - 40.0 months)



sCR, stringent complete response; PR, partial response.

Primary analysis reported in Dimopoulos MA, et al. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331.

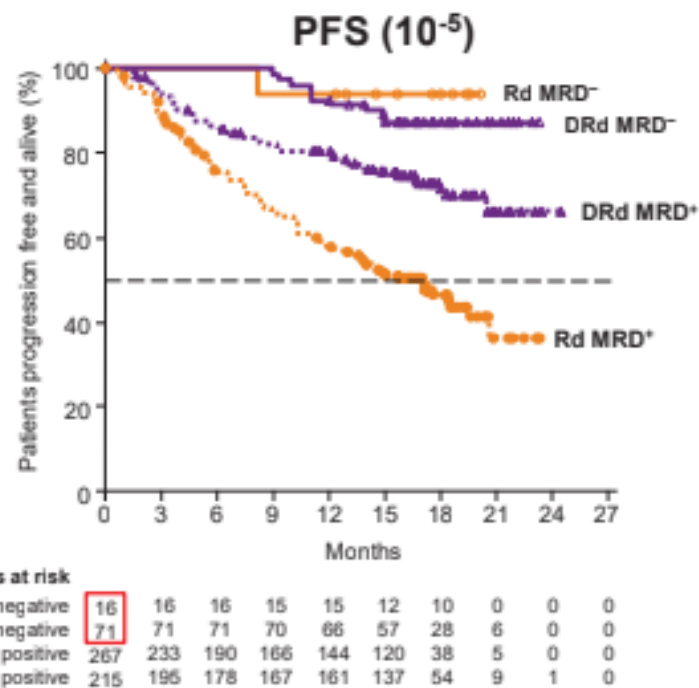
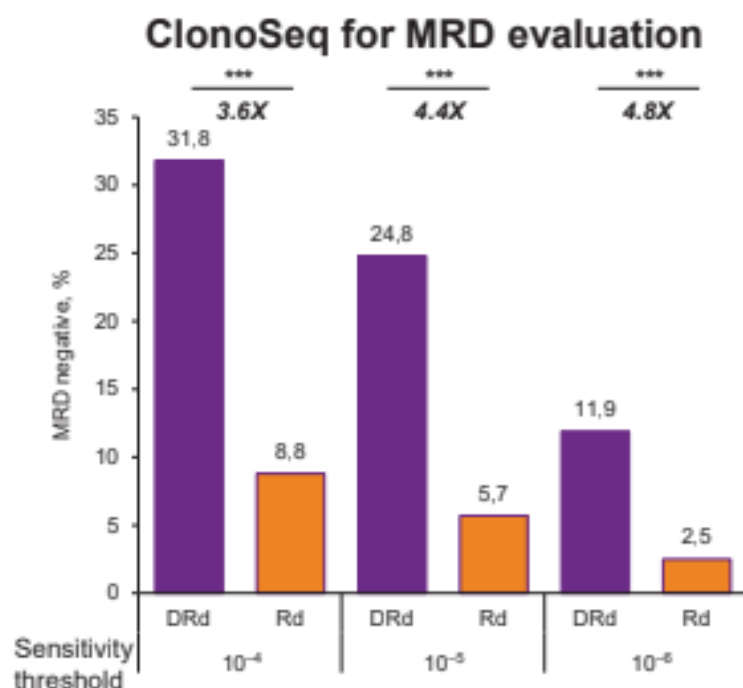
HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

^aExploratory analyses based on clinical cut-off date of October 23, 2017.

^bKaplan-Meier estimate.

**Responses continued to deepen in the DRd group
56% reduction in risk of progression/death for DRd versus Rd**

POLLUX: Proportion of MRD-negative patients at 10^{-4} , 10^{-5} , and 10^{-6} thresholds and PFS



- Daratumumab in combination with Rd significantly improved MRD-negative rates at all thresholds
- Lower risk of progression in MRD-negative patients

*** $P < 0.0001$

P values calculated using likelihood-ratio chi-square test.

Avet-Loiseau H, et al. Presented at ASH 2016 (Abstract 246), oral presentation

Immunotherapy agents in trials for MM

Antibodies

Immune cell-targeting

- Ipilimumab (CTLA-4)
- Tremilimumab (CTLA-4)
- Nivolumab (PD-1)
- Pembrolizumab (PD-1)
- Pidilizumab (PD-1)
- Atezolizumab (PD-L1)
- Durvalumab (PD-L1)
- Lirilumab (KIR)
- Urelumab (CD137)
- SGN-40 (CD40)

Tumor-targeting

- Elotuzumab (SLAMF7)
- Daratumumab (CD38)
- Isatuximab (CD38)
- MOR03087 (CD38)
- GSK2857916 (BCMA)
- AMG224 (BCMA)
- ABBV-838 (SLAMF7)
- SGN48A (CD48)

Antibodies

•Bispecifics / BiTEs

- BI 836909 / AMG420 (BCMA)
- JNJ-64007957 (BCMA)
- PF-06863135 (BCMA)
- EM801 (BCMA)
- BFCR4350A (FCRH5)

Vaccines

- Dendritic cell-MM fusion
- GVAX
- Neo-antigens
- PVX-410 (CD138, SLAMF7, XBP-1 peptides)
- Gallinpeplmut-S (WT1 peptides)

Other

- IMiDs
- ALT-803 (IL-15)
- Measlesvirus
- IDO inhibitors
- TLR agonists

Cellular

• Non-gene-modified cells

- ALI (MSKCC/MSSM)
- aMIL (Hopkins)
- WT1 cell lines (MSKCC)
- NK cells

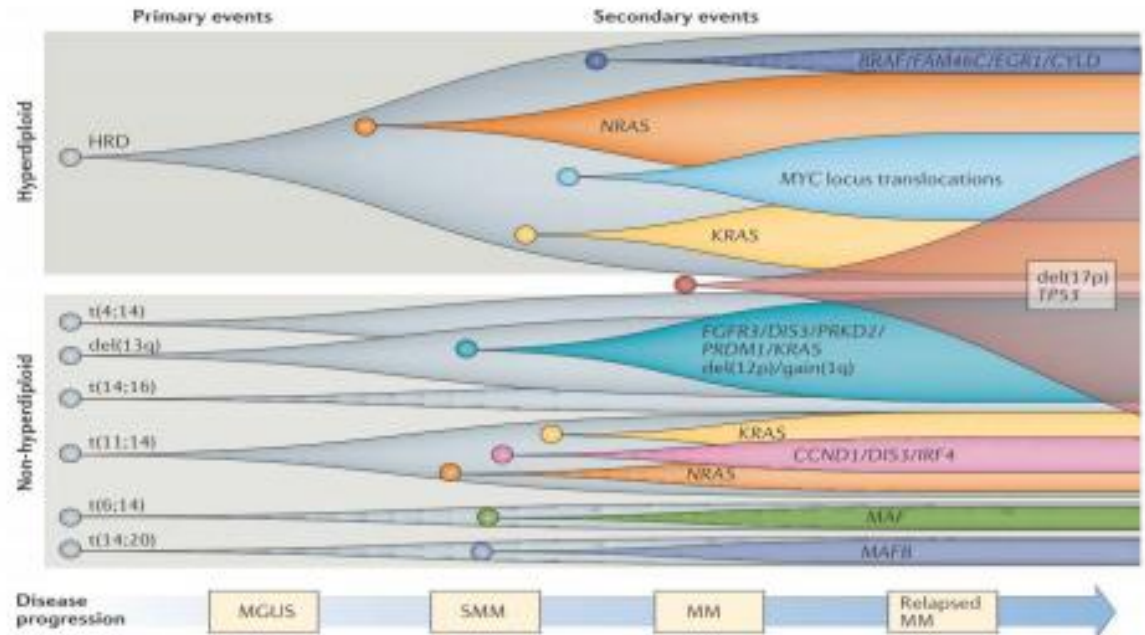
• Gene-modified T cells

- NYESO1 TCR
 - Adaptimmune
 - Penn/PICI
- BCMA CAR
 - NCI
 - Penn/NVS
 - Bluebird
 - Nanjing Legend
 - MSKCC/Juno
 - Kite
 - Southwest Hospital (China)
 - Poseida
- Other CAR targets
 - SLAMF7
 - NKG2D
 - CD19
 - Kappa

Multiple genetically distinct subclones can occur in multiple myeloma

Multiple genetically distinct subclones are present at diagnosis

- These evolve over time due to selective pressures from treatment and factors in the microenvironment^{1,4}
- This clonal evolution can result in disease progression and treatment resistance⁵

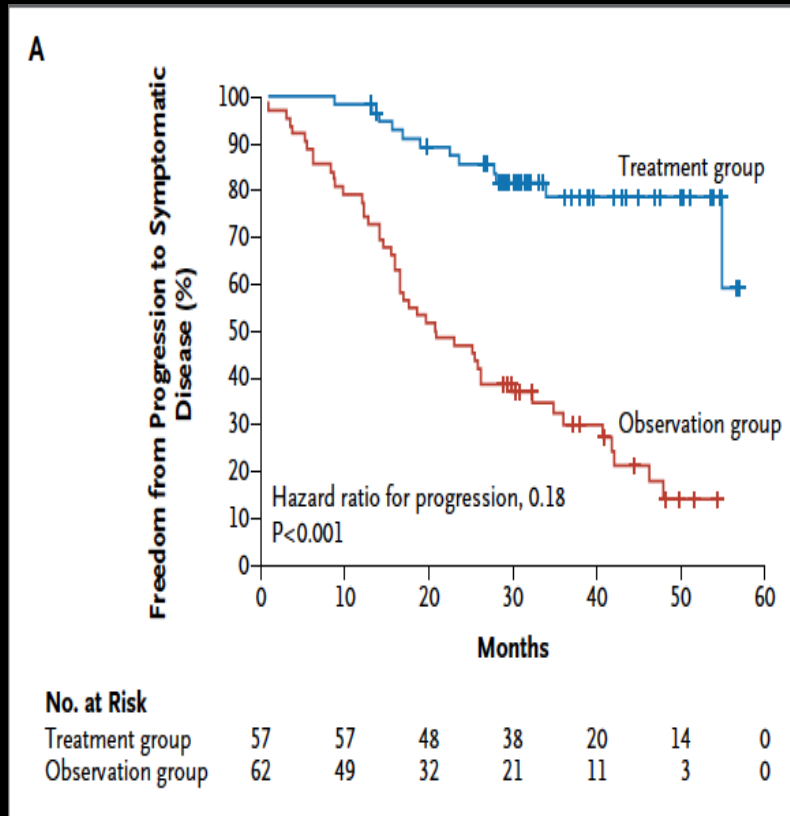


1. Bahlis N et al. *Blood* 2012;120:927–28
2. Keats JJ et al. *Blood* 2012;120:1067–76
3. Manier et al. *Nature Oncology*, 2018

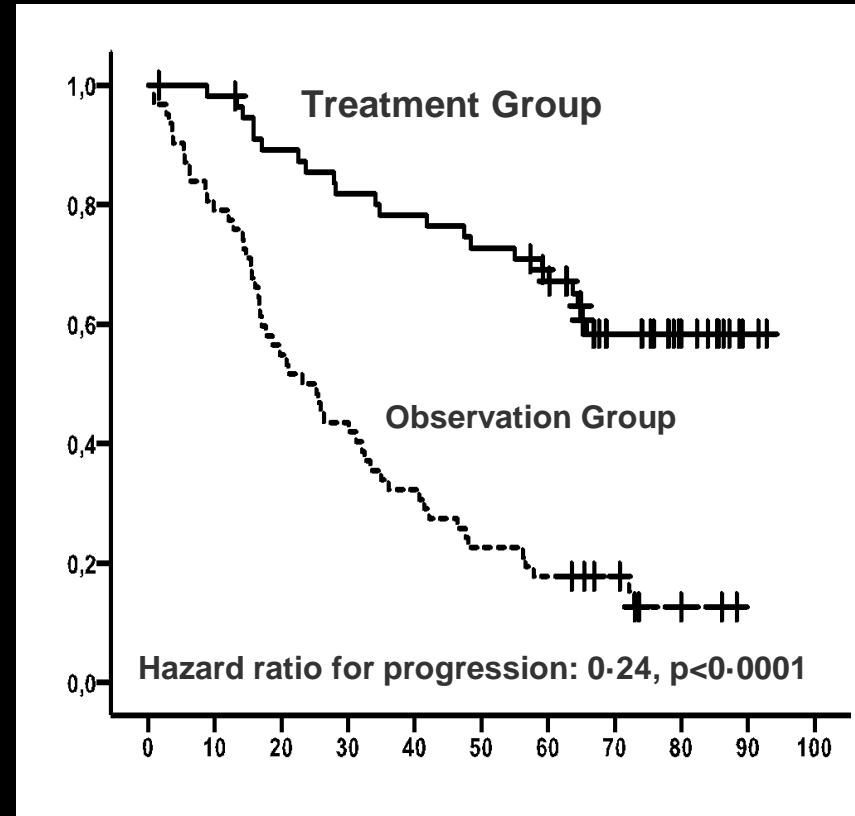
Len-dex vs no treatment: TTP to active disease (n = 119)

Per-protocol Patients population

Median follow-up: 40 m



Median follow-up: 75 m

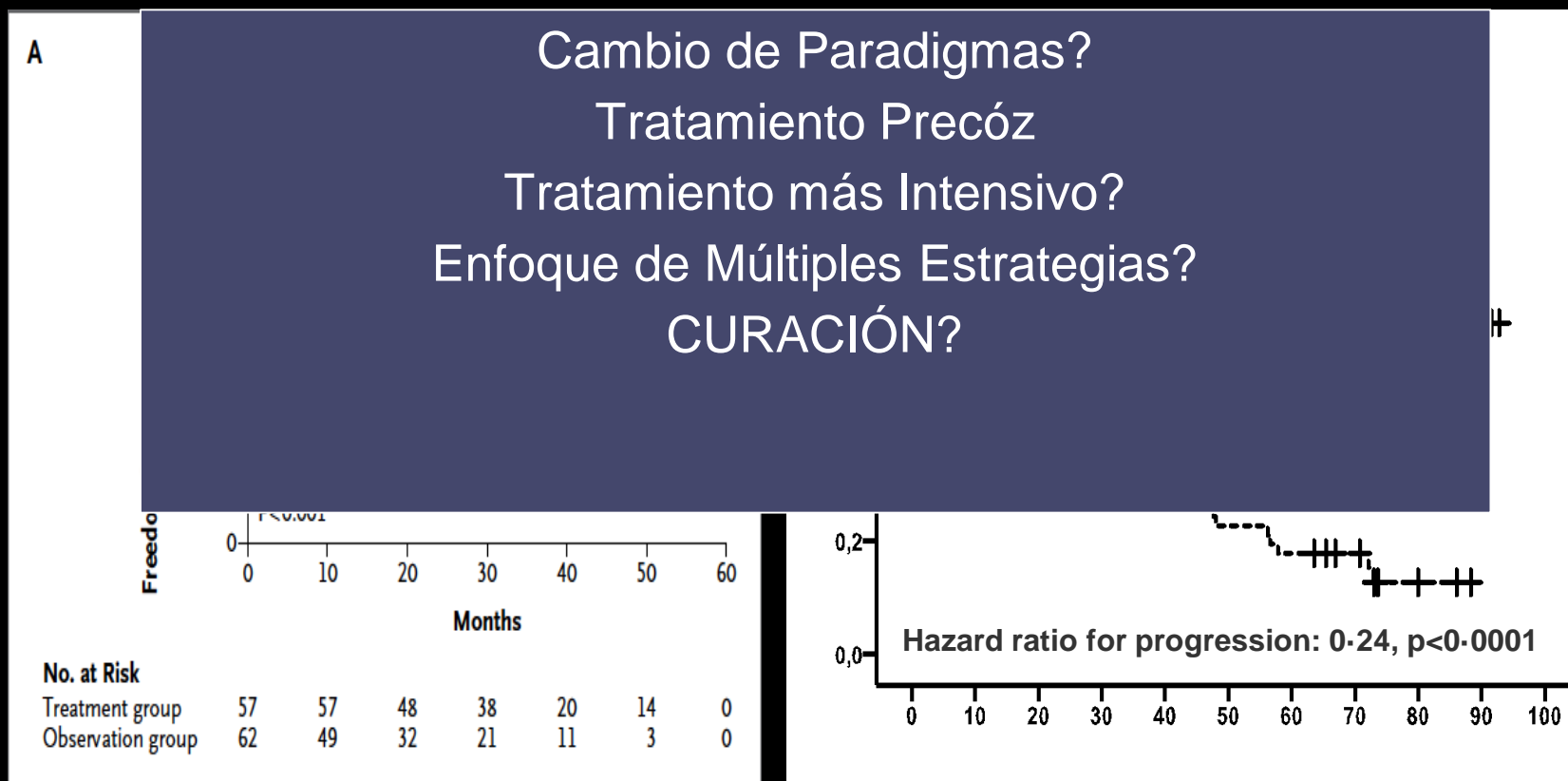


Len-dex vs no treatment: TTP to active disease (n = 119)

Per-protocol Patients population

Median follow-up: 40 m

Median follow-up: 75 m





Gracias